This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

PROPERTY OF THE
PUBLIC LIBRARY OF THE
CITY OF BOSTON,
DEPOSITED IN THE

THE FRANCIS A. COUNTWAY LIBRARY OF MEDICINE
HARVARD MEDICAL LIBRARY-BOSTON MEDICAL LIBRARY

768.25

275

DIX-HUITIÈME ANNÉE N° 1 1er Janvier 1886

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

DIRECTEURS :

MM. BROWN-SÉQUARD, CHARCOT, VULPIAN

DIRECTEUR ADJOINT :

M. A. JOFFROY.

TROISIÈME SÉRIE. — TOME SEPTIÈME. — 1886

N° 1, AVEC 2 PLANCHES.

THE FRANCIS A. COUNTWAY
LIBRARY OF MEDICINE
BOSTON, MA

NOV 01 2003

Sommaire du N° 1

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I. Expériences pour servir à l'étude des propriétés physiologiques des déjections alvines de la dysenterie et du choléra, par M. BOCHEFONTAINE 1

II. Étude expérimentale des effets toxiques et physiologiques des sels d'étain, par le Dr F.-A. PATENKO 33

III. Sur la cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré, par MM. V. HANOT et M. SCHACHMANN (PL. I) 50

IV. Les bacilles du Rouget, par M. PAMPOUKIS (PL. II). 89

(Planches I et II.)

PARIS
G. MASSON, ÉDITEUR
120, Boulevard Saint-Germain et rue de l'Eperon
EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

Les ARCHIVES DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE formeront annuellement deux volumes qui paraissent en huit fascicules, à des intervalles réguliers de six en six semaines.
Prix de l'abonnement annuel : Paris, 30 francs ; Départements, 32 francs ; Union postale, 34 francs.
AVIS. — Les auteurs des Mémoires originaux insérés dans les *Archives* reçoivent gratuitement 50 exemplaires de leur travail, tirés en sus, sans remaniement ni changement de pagination. — Il ne sera fait aucun autre tirage supplémentaire.

Toutes les communications relatives à la rédaction doivent être adressées à M. le Dr JOFFROY, professeur agrégé à la Faculté de médecine, médecin de la Salpêtrière, 28, rue Godot-de-Mauroi, à Paris.

MM. les abonnés sont prévenus qu'à moins d'avis contraire, il leur sera présenté dans le courant de Janvier un mandat pour le renouvellement de leur abonnement pendant l'année 1886.

Rapport favorable de l'Académie de Médecine

VINAIGRE PENNÈS

ANTISEPTIQUE, HYGIÉNIQUE

Guérit les affections de la peau. Préserve des maladies épidémiques et contagieuses. Purifie l'air chargé de miasmes. Précieux pour les soins intimes et hygiéniques du corps.

Exiger les Contrefaçons en exigeant Timbre de l'État.

DÉTAIL : RUE DES ÉCOLES, 49, ET TOUTES LES PHARMACIES

GROS : 2, Rue Latran, PARIS

MALADIES NERVEUSES

SIROPS de PENNÈS et PELISSE

AUX

Bromure d'Ammonium (*Apoplexie*, etc.), le Fl. 6 »

Bromure de Sodium (*Hystérie*, etc.)..... le Fl. 5 »

Bromure de Potassium (*Epilepsie*, etc.), le Fl. 4 50

EXIGER TIMBRE DE L'ETAT — GROS : 2, r. Latran, PARIS

DÉTAIL : 49, r. des Ecoles, PARIS et principales Pharmacies

BAIN DE PENNÈS

HYGIÉNIQUE, RECONSTITUANT, STIMULANT

Remplace Bains alcalins, ferrugineux, sulfureux, surtout les bains de mer.

Éviter contrefaç. en exigt timbre de l'État

Gros : 2, r. Latran, Paris. Détail : tes Pharmacies.

SIROP DE DIGITALE DE LABÉLONYE

Employé depuis plus de trente ans par les médecins de tous les pays contre les diverses **Maladies du cœur, Hydropisies, Bronchites nerveuses, Coqueluches, Asthmes**, etc., enfin dans tous les troubles de la circulation.

DRAGÉES DE GÉLIS ET CONTÉ

AU LACTATE DE FER

Approuvées par l'Académie de Médecine de Paris, qui deux fois, à vingt ans d'intervalle, a constaté leur supériorité sur les autres ferrugineux, et leur efficacité contre les maladies qui ont pour cause l'appauvrissement du sang.

ERGOTINE ET DRAGÉES D'ERGOTINE

de BONJEAN

(Médaille d'Or de la Société de Pharmacie de Paris)

La solution d'***Ergotine Bonjean*** est un des meilleurs hémostatiques. (Ergotine 10 gr., eau 100 gr.); pour injection hypodermique, l'addition de 20 centigr. acide salicylique assure la conservation de cette solution.—Les ***Dragées d'Ergotine Bonjean*** sont employées pour **faciliter le travail de l'accouchement** et **arrêter les hémorrhagies** de toute nature.

MALADIES DE LA PEAU

Les **Granules** et le **Sirop d'Hydrocotyle asiatica** de **J. LÉPINE**, *Pharmacien en chef de la Marine à Pondichéry*, sont, d'après le Dr CAZENAVE, médecin de l'hôpital Saint-Louis, le remède le plus sûr des affections rebelles de la peau : **Eczéma, Psoriasis, Lichen, Prurigo, Dartres**, etc.

Dépôt Général : Pharmacie LABÉLONYE, 99, rue d'Aboukir, 99, à Paris

ET DANS LES PRINCIPALES PHARMACIES DE CHAQUE VILLE.

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Paris. — Imp. PAUL DUPONT, rue Jean-Jacques-Rousseau (Cl.) 77.5.86.

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

* 7768.25
3e Sér. t. 7
1886

DIRECTEURS :

MM. BROWN-SÉQUARD, CHARCOT, VULPIAN

DIRECTEUR ADJOINT :

M. A. JOFFROY

TROISIÈME SÉRIE. — TOME SEPTIÈME

Dix-huitième année. — 1er semestre 1886

Avec 9 planches noires et en couleur et 47 figures dans le texte

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, boulevard Saint-Germain et rue de l'Éperon

EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1886

B. 6
397,308
Apr. 27, 1887

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

EXPÉRIENCES POUR SERVIR A L'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES DÉJECTIONS ALVINES DE LA DYSENTERIE ET DU CHOLÉRA,

Par M. **BOCHEFONTAINE.**

Les épidémies de dysenterie sont assez fréquentes sous notre climat, et l'on pourrait croire qu'elles ont suscité quelques expériences; cependant leur étude étiologique a, jusqu'à présent, échappé aux expérimentateurs. Le choléra, bien qu'il ait attaqué récemment plusieurs de nos villes, n'a pas été l'objet de recherches expérimentales suffisantes. Les savants de notre époque, notamment Thuillier, MM. Straus, Nocard et Roux, laissant de côté les expériences contradictoires de leurs devanciers, ont abordé son étiologie au point de vue à peu près exclusif des microbes pathogènes.

Comme on le verra dans le cours de cette note, on a donné à ces deux maladies une même origine : les microbes conte-

nus dans les intestins. Des expériences physiologiques sur les matières intestinales de la dysenterie et du choléra peuvent donc présenter de l'intérêt. Telle est la raison pour laquelle j'ai résumé ici les expériences trop peu nombreuses que j'ai pu faire sur ce double sujet.

I. — Dysenterie.

Pendant la fin de l'été 1884, une épidémie de dysenterie, qui s'était montrée à la même époque en 1883 et 1882, fit un certain nombre de victimes à Saint-Germain en Laye. Plusieurs médecins de la ville se livrèrent alors à une observation attentive, doù il semble résulter que la maladie a sa cause dans l'usage des eaux qui alimentent la ville. D'après les analyses faites au laboratoire municipal de Paris par M. le Dr Sanglé-Ferrière, les eaux du puits du Pecq, surtout, sont chargées d'une grande quantité de matières organiques et seraient particulièrement suspectes. M. Sanglé, qui a observé l'épidémie pendant les trois étés de 1882, 1883 et 1884, relate, dans un travail inédit, le fait suivant qu'il a communiqué à M. le Dr Lévêque : « Un régiment de dragons quitte Paris, fuyant la fièvre typhoïde, et vient occuper le camp de Saint-Germain, en pleine forêt. Ce régiment n'avait aucun contact avec la garnison habituelle (chasseurs à cheval), logée dans les quartiers de cavalerie en ville. Une seule chose était commune aux chasseurs, aux dragons et aux habitants : l'eau potable amenée de la ville au camp au moyen de conduites..... Les dragons prirent la dysenterie et furent obligés de quitter le camp de Saint-Germain. »

D'autre part, M. le Dr Lévêque a recueilli de nombreuses observations de cas de dysenterie, qui lui ont paru résulter d'une contamination au moyen des bassins souillés par les selles dysentériques. Il a noté, en particulier, le fait d'un malade contractant la dysenterie après avoir reçu un lavement avec une seringue qui avait servi à des dysentériques. Dans les salles communes aux dysentériques et aux autres malades, ces derniers et même des infirmiers ont pris la dysenterie.

Il était naturel de conclure de là que l'épidémie de Saint-Germain en Laye pouvait trouver son origine dans l'usage d'une eau alimentaire, et devenir contagieuse par transmission directe.

Certains pathologistes considèrent l'entérite dysentérique comme une maladie épidémique non contagieuse; d'autres admettent qu'elle est contagieuse par les matières alvines, dans les grandes épidémies seulement; d'autres, enfin, pensent qu'elle est contagieuse également dans les épidémies limitées aux petites localités. Les médecins de Saint-Germain adoptent cette dernière opinion puisqu'ils sont conduits à admettre la contagion de la dysenterie dans les épidémies d'une intensité modérée.

M. le Dr Lévêque, alors interne de l'hôpital de Saint-Germain, eut l'idée de vérifier expérimentalement l'idée acceptée par les médecins de cette ville, en essayant de reproduire la dysenterie sur les animaux. Je donne ici le résumé des principales expériences que nous avons faites dans ce but au laboratoire de l'Hôtel-Dieu; M. Lévêque publiera sans doute avec plus de détails toutes ses recherches sur ce point, ainsi que l'étude qu'il a entreprise au laboratoire de M. V. Cornil, sur les schyzomycètes de la diarrhée dysentérique, et la présence des microbes dans les eaux incriminées.

Voici, toutefois, le résultat de quelques examens microscopiques qui pourront donner une idée de la matière employée dans nos expériences :

1° Globules rouges du sang en grande quantité;

2° Leucocytes assez nombreux;

3° Petits amas blanchâtres formés de mucus renfermant des cellules embryonnaires;

4° Des cellules et des débris de cellules épithéliales;

5° Bactéries en nombre extrêmement considérable, la plupart sous forme de bâtonnets courts, composés de un ou deux segments, quelques-uns (rares) de trois segments;

6° Micrococcus et diplococcus, la plupart brillants, quelques-uns en chapelet. Un certain nombre de ces diplococcus sont doués de mouvements assez rapides.

A l'œil nu, cette substance a l'aspect d'un mucus assez épais, irrégulièrement parcouru par des traînées de sang.

1° *Injections hypodermiques.*

Le mucus qui vient d'être décrit a été injecté sous la peau d'un pigeon que l'on a trouvé mort le lendemain matin. Je mentionne cette expérience sans pouvoir en tirer de conclusion précise, parce que l'autopsie n'ayant pas été pratiquée, on ignore si l'oiseau a succombé à des accidents irritatifs locaux, à un empoisonnement proprement dit, ou bien à un envahissement de l'organisme par un parasite microbique. C'est une expérience à recommencer.

Le même mucus sanguinolent fut ensuite injecté en nature, ou additionné seulement d'un peu d'eau, sous la peau de plusieurs chiens bien portants, avec une seringue de Pravaz ordinaire. Les animaux sont devenus tristes, abattus, et ils ont cessé de manger. En les examinant, le lendemain ou le surlendemain, on s'est aperçu qu'il s'était formé des abcès au niveau des piqûres. Les abcès ont été largement ouverts. Le jour même de l'incision, les animaux ont repris leur allure normale, et les plaies n'ont pas tardé à se cicatriser.

On a fait plusieurs autres injections, chez le chien, avec la même matière délayée dans un plus grand volume d'eau. Il n'est pas survenu d'abcès et les animaux n'ont rien offert d'anormal. Cependant le mélange injecté sous la peau était de deux et même trois centimètres cubes, c'est-à-dire relativement considérable, et contenait la matière dysentérique en aussi grande quantité que les injections précédentes.

Des injections semblables, poussées dans le tissu cellulaire sous-cutané chez des cobayes adultes, jeunes, mais de tailles différentes, ont été suivies des résultats suivants :

Un *quart* de centimètre cube de matière dysentérique *pure* a entraîné la mort des cobayes les moins gros. L'injection faite sous la peau de l'abdomen, d'un côté, avait déterminé de l'œdème phlegmoneux étendu à toute l'épaisseur de la paroi abdominale et au péritoine. La cavité péritonéale contenait de la sérosité remplie de bactériens divers et de leucocytes.

Les cobayes les plus gros ont survécu sans présenter d'accidents notables.

D'autres cobayes, de même taille, ont reçu pareillement sous la peau un quart de centimètre cube de substance dysentérique additionnée de partie égale d'eau. Ces injections sont restées sans effet, l'eau ayant atténué les propriétés irritantes du mucus sanguinolent.

Un des cobayes, mort de péritonite déterminée par le phlegmon de la paroi abdominale, a servi pour une autre expérience.

Un demi-centimètre cube de la sérosité sanguinolente de la cavité de l'abdomen fut injecté sous la peau d'un autre cobaye, qui mourut dans la nuit suivante, par suite d'accidents identiques à ceux auxquels le cobaye précédent avait succombé.

Avec la sérosité sanguinolente du second cobaye, on inocula un troisième cobaye, petit, puis un quatrième cobaye plus gros. Le troisième cobaye, petit, succomba à l'action irritante de la sérosité péritonéale, le quatrième fut malade, mais se rétablit et survécut, après être revenu entièrement à l'état normal.

Plusieurs cas de dysenterie se sont montrés parmi les soldats de la garnison du fort de l'Est, pendant le mois de septembre de cette année 1885, et ont été traités à l'hôpital Saint-Martin. M. P. Thiéry ayant eu l'obligeance de recueillir une petite quantité de matière dysentérique provenant d'un de ces malades, j'ai pu faire encore quelques expériences.

Le liquide dysentérique, pris avant tout traitement, est formé de mucus fluide parcouru par de larges stries sanguinolentes; il contient beaucoup plus de sang que les déjections de l'épidémie de Saint-Germain. Au moment où l'on commence les expériences, le sang est mêlé avec le mucus et le liquide ressemble à du chocolat. Au microscope, il offre les caractères suivants :

1° Masses amorphes rougeâtres de dimensions variées. Globules rouges du sang altérés;

2° Leucocytes altérés pour la plupart;

3° Nombreux microcoques brillants et non brillants, immobiles ou doués de mouvements browniens. Un certain nombre de granulations non brillantes, agminées deux par deux, en huit de chiffre ;

4° Bacilles pâles, immobiles, formés de un, deux, quelquefois trois segments ;

5° Longues bactéries chaînettes.

Sur un cobaye de moyenne taille, on injecte, dans le tissu cellulaire sous-cutané, un quart de centimètre cube du liquide sanguinolent. Le lendemain l'animal meurt. L'injection avait été faite sous la peau de la face interne de la cuisse. A l'autopsie, on constate une violente irritation, partant de ce point pour s'étendre à toute la région interne de la cuisse, à toute la région abdominale et jusqu'au thorax du même côté. Dans toute cette étendue il existe une infiltration considérable de sérosité chargée de bactéries et de leucocytes.

Un second cobaye de même taille a reçu la même quantité de liquide additionnée de partie égale d'eau : il est resté bien portant.

Les flocons sanguinolents de la dysenterie, injectés sous la peau des cobayes et des chiens, se comportent donc comme une substance irritante. Purs, ils forment des abcès ou phlegmons étendus qui peuvent tuer rapidement des mammifères comme le cobaye. Mélangés avec de l'eau, ils sont absorbés sans produire aucun effet notable.

Ils agissent donc de la même manière que bon nombre de substances d'origine végétale, de produits minéraux, et de matières septiques vulgaires.

2° *Ingestions stomacales.*

C'est en vain que l'on a présenté à des chiens des aliments contenant une quantité plus ou moins grande de substance dysentérique ; tous ont refusé de manger la pâtée ainsi préparée.

On a donc été obligé d'introduire la matière intestinale sanguinolente dans l'estomac du chien avec la sonde œsophagienne, à petite dose d'abord (vingt à trente centimètres

cubes), et alors les animaux n'ont rien présenté d'anormal. Mais, quand la dose ingérée a été plus grande, les chiens ont vomi peu de temps après tout ce que l'on venait de mettre dans leur estomac, et les aliments qu'ils avaient pris antérieurement; ils n'ont pas ensuite montré de symptômes particuliers.

Les cobayes ont au contraire ingéré naturellement et digéré le mucus diarrhéique mélangé avec du son. Ils ont mangé sans rien éprouver, ainsi que l'a vu M. Lévêque à Saint-Germain, des morceaux d'intestins provenant de cadavres d'individus morts de la dysenterie et mêlés avec du son.

Au laboratoire, plusieurs autres cobayes, après avoir mangé pendant six jours du son mêlé avec des déjections alvines muco-sanguinolentes, sont morts sans avoir présenté de symptômes dysentériques. A l'autopsie on a trouvé l'estomac plein d'aliments et l'appareil digestif dans l'état normal.

Avec le liquide intestinal sanguinolent apporté de l'hôpital Saint-Martin, j'ai nourri pendant trois jours deux cobayes adultes qui n'ont pas cessé d'être bien portants. Les deux petits animaux ont absorbé ainsi vingt-cinq centimètres cubes de matière intestinale mêlée avec du son et du chou.

Les selles dysentériques, irritant local violent, quand elles sont injectées sous la peau des cochons d'Inde, deviennent donc une substance toxique lorsqu'elles sont ingérées spontanément par ces animaux pendant un certain temps. Comment expliquer ces résultats?

On peut admettre que les microbes contenus dans les mucus sanguinolents sont les agents directs de l'irritation produite dans le tissu cellulaire sous-cutané. On pourrait encore penser que ces organismes inférieurs sont rapidement digérés par l'estomac des cobayes et que cet organe échappe à l'irritation parce que, en vertu de ses fonctions, il détruit l'élément irritant comme il détruit les végétaux dont il se nourrit. Mais alors comment se rendre compte de la mort des cobayes. La mort résultant de l'envahissement de l'organisme par des microbes prolifiques n'est guère acceptable dans ce cas. Si l'empoisonnement était le résultat de la pullulation des germes microbiques, la mort serait probablement arrivée aussi bien chez les cobayes qui ont ingéré pendant trois jours ou un jour

les déjections sanglantes et les fragments d'intestins, que chez les individus qui ont mangé les déjections pendant six jours.

Il faut chercher une autre explication. On sait que beaucoup de substances toxiques possèdent des propriétés irritantes du même genre que celles du mucus sanguinolent de la dysenterie. Par exemple, telle dose déterminée de cicutine injectée dans le tissu sous-cutané du chien, produit des abcès et des escarres sans aucun symptôme d'empoisonnement. La même dose ingérée dans l'estomac est au contraire mortelle par intoxication générale et dépourvue de propriétés irritantes locales bien appréciables. Ainsi que je l'ai constaté, on observe encore des symptômes graves d'empoisonnement à la suite d'applications sur la muqueuse du col utérin de deux ou trois gouttes de cicutine pure ou additionnée d'alcool. Le bromure et l'iodure de potassium produisent aussi des abcès quand ils sont injectés sous la peau, tandis que s'ils entrent dans l'économie par la voie stomacale, ils manifestent leurs effets caractéristiques.

Cette comparaison entre les effets du mucus dysentérique et ceux de certains agents, tantôt toxiques, tantôt irritants, suivant la partie de l'organisme animal avec laquelle ils sont en contact, permet de comprendre la toxicité du produit intestinal de la dysenterie, quand il est porté dans l'estomac du cobaye. Elle paraît d'ailleurs justifiée par l'examen microscopique du sang des cobayes qui ont succombé à l'ingestion stomacale, car je n'ai pas rencontré dans ce sang le moindre germe microbique. Il est vrai que je n'ai pas fait de cultures avec le sang, de sorte que je ne saurais affirmer d'une manière absolue l'absence de tout élément bactérien dans ce liquide.

Les tentatives ayant pour but de provoquer la dysenterie chez le chien et le cobaye au moyen des injections hypodermiques et des ingestions stomacales sont donc demeurées infructueuses. L'action des injections stomacales prolongées a déterminé, chez le cobaye, une intoxication sans caractère nosologique précis.

Encore faut-il remarquer que les expériences prolongées suivies d'intoxication sont passibles d'une objection sérieuse.

Les cobayes mangent à chaque instant; ils ont à peu près constamment le nez sur le mélange de son et de selles dysentériques dont ils respirent les émanations infectes. Ces émanations ne seraient-elles pas par elles-mêmes la cause de la mort? Il reste donc à établir une expérience de contrôle dans laquelle le cobaye serait soumis aux exhalaisons fétides des selles dysentériques soigneusement séparées d'avec les aliments et sans être lui-même en contact avec elles. On verra pourquoi elle n'a pas été faite.

3° *Lavements.*

Pour essayer de produire l'infection dysentérique par la voie intestinale dans les mêmes conditions expérimentales apparentes que celles où se trouvait le malade atteint de dysenterie, après avoir reçu un lavement au moyen d'une seringue contaminée, nous avons donné à des chiens des lavements avec trente centimètres cubes de matière dysentérique rendue par l'homme. Les chiens ont rendu le lavement au bout d'un temps variable sans éprouver aucun malaise appréciable.

M. Lévêque a répété la même expérience à Saint-Germain même, sur des cobayes, avec de la substance dysentérique qui venait d'être expulsée par des malades. Il n'a obtenu aucun résultat.

On a alors administré à un chien un lavement au sulfate de cuivre afin de provoquer une desquamation épithéliale qui permettrait peut-être au lavement dysentérique d'agir avec plus d'efficacité sur la muqueuse du rectum. L'animal a eu de la diarrhée verdâtre abondante qui a duré pendant quatre ou cinq jours, puis s'est arrêtée. L'action du lavement cuivré, étant ainsi connue, l'expérience est recommencée sur un autre animal de même espèce qui reçoit le lavement dysentérique pendant la durée de la diarrhée cuprique. Celle-ci n'est pas modifiée, et tout se passe comme dans la première expérience, l'animal revenant après quelques jours à son état habituel.

Pourrait-on espérer un résultat plus favorable à notre étude,

en introduisant le sulfate de cuivre dans l'estomac ou dans les veines du chien ?

Ainsi que l'a montré M. Galippe, le chien refuse de manger tout aliment contenant des sels de cuivre en proportion appréciable, quelles que soient les précautions que l'on prenne pour masquer leur goût désagréable. Il faut donc renoncer à ce moyen naturel.

Les solutions un peu concentrées de sulfate de cuivre versées dans l'estomac du chien au moyen de la sonde œsophagienne, après avoir provoqué des vomissements, déterminent une entérite plus ou moins violente suivie de diarrhée sanguinolente, et qui intéresse surtout le petit intestin. Or, cette diarrhée produite par le sulfate de cuivre, pourrait très bien être confondue avec la diarrhée séro-sanguinolente de la dysenterie. Lorsque la solution de sel de cuivre est faible, l'entérite se borne à de la congestion de la muqueuse du petit intestin, non accompagnée de diarrhée.

Au moyen des injections intra-veineuses de sulfate de cuivre, on obtient encore à volonté avec trois ou cinq centigrammes de sel plus ou moins dilués, une congestion simple de l'intestin grêle sans diarrhée, ou bien une diarrhée séro-sanguinolente résultant de l'irritation violente de la muqueuse de l'intestin grêle et accompagnée d'une congestion ecchymotique des plis longitudinaux du gros intestin.

Ces faits montrent que l'idée de préparer, au moyen du sulfate de cuivre, l'intestin des animaux à prendre la dysenterie, ne doit pas conduire à des résultats bien démonstratifs. On voit que les effets irritants du sel cuprique intéressent particulièrement la muqueuse de l'intestin grêle, tandis que l'entérite dysentérique est une maladie du gros intestin, qui remonte rarement au-dessus de la valvule iléo-cæcale.

N'obtiendrait-on pas plus facilement une entéro-colite expérimentale, en injectant dans les veines les selles muco-sanguinolentes ou séro-sanguinolentes de la dysenterie préalablement filtrées ?

Ces expériences intéressantes ne donneraient pas, il faut le reconnaître, des renseignements bien applicables à l'étude de la contagion de la dysenterie par les boissons alimentaires.

Mais elles donneraient peut-être un procédé, un moyen expérimental, artificiel, de produire une diarrhée sanguinolente plus ou moins analogue à celle de la dysenterie et provenant d'une irritation de la muqueuse du gros intestin.

Quoi qu'il en soit, pour ne pas dépasser la limite des expériences réalisées, il faut conclure seulement que les injections hypodermiques, les lavements et les ingestions stomacales de matière dysentérique sont impuissants à donner la dysenterie aux chiens, aux cobayes et aux oiseaux (pigeons).

Nous en étions là lorsque l'épidémie s'arrêtant, interrompit nos recherches.

Nous avions constaté un seul fait positif très net : l'action mortelle des déjections alvines dysentériques ingérées spontanément par le cobaye.

Comment alors vérifier expérimentalement l'hypothèse de la contagion de la dysenterie par les flocons sanguinolents dont l'élément contagieux serait porté dans l'estomac de l'homme en même temps que les eaux potables. On voit bientôt que, pour atteindre un tel but, l'expérimentation sur l'homme est presque fatalement indiquée.

La dysenterie est une maladie de toutes les latitudes; elle est endémique dans nos contrées. Si elle est contagieuse de l'homme à l'homme par ses matières alvines, ne devrait-elle pas au moins produire une dysenterie endémique bénigne, mais cependant caractéristique chez l'homme qui ingérerait quelques flocons sanguinolents provenant d'une dysenterie épidémique. Lors même que l'ingestion stomacale entraînerait seulement l'apparition des premiers symptômes certains de la dysenterie, elle suffirait pour apporter une preuve expérimentale de la contagion par les selles dysentériques. Certainement l'expérience n'est pas séduisante. Mais est-elle plus répugnante que l'ingestion du gibier extrafaisandé, dont les intestins pourris et pleins de matière fécale font les délices des gourmets? Ne pourrait-on pas, d'ailleurs, enrober la substance dysentérique dans des capsules molles de gélatine?

La doctrine popularisée par Raspail et enrichie par les travaux de M. Pasteur, etc..., est scientifiquement assez importante pour que le désir de la vérifier surmonte la répulsion que

le mucus sanguinolent ainsi renfermé pourrait encore inspirer.

Si une expérience d'ingestion stomacale par l'homme est indiquée pour la dysenterie qui s'observe chez les différents mammifères supérieurs, elle l'est beaucoup plus pour le choléra qui ne paraît pas atteindre ces animaux, puisque le même mode de contagion est admis pour les deux maladies. Il n'était plus possible d'étudier les effets de l'ingestion stomacale de la substance dysentérique qui manquait, mais le choléra nous menaçait, et si l'occasion de les étudier avec le liquide cholérique se présentait, je me promettais bien de ne pas la manquer.

II. — Choléra.

Dès 1831, lorsque le choléra parut à Varsovie, Goyon fit avaler des matières cholériques à des lapins et à des poulets, dans le but de leur donner le choléra : il n'obtint aucun résultat. On trouvera dans le *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, les noms d'un certain nombre de médecins qui, sans plus de succès, répétèrent ces expériences sur le singe, le chien, le porc, la poule, le pigeon et la grenouille. L'un d'eux cependant, M. Espagne, avait ingéré dans l'estomac d'un chien, 120 grammes de matière diarrhéique du choléra.

Magendie et d'autres expérimentateurs ne furent pas plus heureux en injectant les déjections alvines des cholériques dans les veines du chien.

Ch. Legros et M. Goujon ont vu survenir des accidents cholériques chez des chiens auxquels ils avaient donné par voie stomacale 300 grammes de liquide diarrhéique du choléra, tandis que l'injection sous-cutanée de la même matière était demeurée sans effet.

M. Guttmann, au contraire, est parvenu à donner la mort à des chiens en administrant à ces animaux, par voie stomacale et par voie hypodermique, des déjections cholériques riziformes. Mais il n'a pas observé de symptômes du choléra.

Cet aperçu, très succinct, suffit pour montrer quel intérêt scientifique s'attache à la question non résolue des effets physiologiques des selles cholériques.

Les germes microbiques de ces déjections alvines sont-ils capables de transmettre le choléra? Telle est l'autre question qui peut être étudiée expérimentalement en même temps que la précédente. Je me bornerai toutefois à l'examen d'un point particulier de cette seconde question : savoir si les microbes de la diarrhée du choléra qui pénètrent avec les eaux potables, les aliments, dans l'estomac de l'homme sain, peuvent ainsi donner le choléra.

L'idée de la transmission du choléra de l'homme à l'homme par les germes des déjections alvines conduit, ainsi qu'on vient de le voir, à tenter sur l'homme sain une expérience d'ingestion stomacale plus démonstrative que celle que l'on peut pratiquer sur les animaux.

Il est douteux, en effet, que les animaux soumis à l'étude pathogénique du choléra soient aptes à contracter le choléra. Certains auteurs mentionnent que les corbeaux, les moineaux, disparaissent des pays visités par le choléra pendant toute la durée de l'épidémie; que les chiens errants s'éloignent aussi des villes ravagées par le choléra; mais ils n'indiquent chez ces différents animaux aucun phénomène qui fasse soupçonner l'existence du choléra.

L'auteur du livre : *Le choléra n'est ni transmissible, ni contagieux*[1], me semble donc être dans l'erreur quand il considère une expérience d'ingestion stomacale de liquide cholérique par l'homme comme inutile ou superflue. Car, si les animaux ne sont pas aptes à prendre le choléra, les expériences que l'on tente sur eux sont absolument sans valeur. Une théorie relative à la pathogénie d'une maladie propre à l'espèce humaine ne peut trouver d'appui que dans les expériences faites sur l'homme.

Malgré la présence du choléra à Paris, il n'était pas facile de se procurer le liquide diarrhéique nécessaire pour répéter les diverses expériences qui viennent d'être rappelées et essayer l'ingestion stomacale sur l'homme. L'organisation des soins à donner aux cholériques interdisant l'admission de ces

[1] *Un rationaliste.* — *J.-B. Baillière.* Paris, 1885.

malades dans les services de clinique de l'Hôtel-Dieu, l'épidémie durait depuis déjà quelque temps, et je n'avais pas trouvé l'occasion de voir par moi-même les effets de l'ingestion stomacale des déjections liquides du choléra. Cette occasion se présenta le samedi 8 novembre 1884. (Voir *Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences*, 17 novembre 1884.)

Une jeune femme mariée à un charbonnier, bien portante jusque-là, d'une constitution robuste, avait été prise du choléra à 4 heures du matin. Son mari, atteint quelques jours auparavant par l'épidémie, avait succombé rapidement à l'hôpital spécial où on l'avait promptement transporté.

A 7 heures, la malade entrait à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. Vulpian. Lorsque j'eus connaissance de ce fait, à 10 heures et demie, M. Vulpian venait de terminer sa visite. Mais, grâce à l'obligeance de M. Brunon, interne du service, auquel j'adresse mes remerciements, je pus retirer du doigt de la malade, avec une seringue de Pravaz, un quart de centimètre cube de sang, puis recueillir une trentaine de centimètres cubes de liquide diarrhéique, d'aspect séreux, et contenant une forte proportion de matière riziforme en flocons ou en grains. Celle-ci, assez dense, tombait au fond du flacon, de sorte que le liquide au repos était parfaitement limpide.

Le visage de la malade était alors d'une pâleur cadavérique; les mains étaient cyanosées; il y avait des crampes douloureuses dans les membres inférieurs; les déjections alvines liquides coulaient en petite quantité, mais sans discontinuer.

La malade, après avoir eu froid pendant le transport de chez elle à l'hôpital, s'était réchauffée dans le lit où on l'avait couchée provisoirement sans la déshabiller. Conformément aux instructions administratives, elle devait, en effet, à son grand désespoir, être portée dans un hôpital excentrique.

Son mari était resté dans l'algidité sans éprouver la moindre réaction thermique, et, comme elle se trouvait chaudement et moins souffrante dans son lit, elle pensait qu'elle ne succomberait pas et même qu'elle n'avait pas le choléra. « Ne me transportez pas dans un autre hôpital, disait-elle, je vais me

refroidir et mourir dans la voiture. » On l'installa définitivement à l'Hôtel-Dieu où, malgré un traitement actif et persévérant, elle succombait le lendemain à 7 heures du soir, après trente-neuf heures de maladie.

Cependant, le jour même de l'entrée, dans l'après-midi, on avait examiné au microscope le sang et le liquide diarrhéique citrin. Le sang se coagulait mal, ses globules s'empilaient cependant et avaient conservé leurs caractères normaux; il ne présentait pas d'éléments microbiques évidents dans les préparations microscopiques naturelles ou colorées. Le liquide diarrhéique de couleur un peu brunâtre, d'aspect séreux, parfaitement limpide quand les corpuscules riziformes étaient tombés au fond du flacon, légèrement alcalin, contenait un nombre prodigieux de bactéries et de vibrions d'espèces variées, micrococcus, megacoccus, coccus lancéolés, etc... Parmi eux dominaient des bactériens très courts, pâles pour la plupart, tourbillonnant et courant dans tous les sens avec une rapidité telle que l'œil avait de la peine à les suivre. Au milieu de cette foule de petits vibrioniens grouillant comme une fourmilière, on arrivait à reconnaître nettement, mais non sans peine, quelques bacilles en virgule, en arc ou en accent circonflexe, semblables à ceux qui ont été étudiés par M. Koch, et considérés par lui comme étant les germes infectieux du choléra asiatique.

Disons de suite que l'aspect de ces petits bactériens ne rappelle en rien celui des préparations microscopiques faites avec les macérations putrides végétales ou animales, ou bien avec le sang et la sérosité de la septicémie aiguë. Il importe aussi de noter que le liquide diarrhéique n'avait pas d'odeur; c'est à peine si, en mettant le nez sur le large orifice du flacon, on sentait une odeur faible semblable à celle du cuir. Les déjections alvines riziformes rendues par la malade ne sont donc pas un liquide de putréfaction. Les liquides de cette nature sont beaucoup moins chargés de bactériens, bien qu'ils en contiennent des myriades, et ils ont, comme on le sait, une odeur infecte, insupportable; les microbes remuant avec une extrême rapidité y sont aussi beaucoup moins nombreux que dans le flux cholérique intestinal. Enfin,

châtres, présentaient au microscope des éléments variés :

1° Un certain nombre de leucocytes énormes;

2° Des amas de mucus contenant des cellules épithéliales, des débris épithéliaux, des noyaux;

3° Quelques amas de mucus renfermant des colonies de 10 à 15 bâtonnets immobiles, ayant une teinte fortement ombrée, et disposés comme les bactéries d'une pellicule prolifère;

4° Des bâtonnets clairs, isolés, immobiles, deux fois plus longs que les précédents;

5° Des corpuscules arrondis, pâles, peu réfringents, à contours ombrés, immobiles, très nombreux, isolés. Ces petits éléments, qui atteignent près de $0^{mm},001$ de diamètre, sont peu ou point visibles avec les forts grossissements, par exemple avec l'objectif n° 10 de Vérick; ils sont noyés dans la lumière de l'éclairage Abbé. Mais on les distingue nettement avec un grossissement plus faible et sans éclairage spécial. Ils ressembleraient à des noyaux embryonnaires très petits, à contours ombrés, plutôt qu'à des éléments microbiques;

6° Quelques bacilles longs, peu mobiles.

Cette description montre combien est grande la différence qui existe entre les deux liquides diarrhéiques, à l'examen macroscopique aussi bien qu'à l'étude microscopique. Les procédés de coloration des microbes donnent également, ainsi que les cultures, des différences remarquables.

Pas un seul bâtonnet du choléra bénin n'a pu être teint avec les réactifs ordinaires; mais les granulations pâles, blanc d'argent mat, ont été parfaitement teintes avec le violet de méthyl, de sorte que les préparations n'offraient plus à l'examen que ces petits éléments colorés, épars dans le champ du microscope et devenus parfaitement visibles avec les forts grossissements.

Pour essayer de cultiver les microbes du choléra bénin, sans distinction, on a employé des ballons Pasteur contenant un mélange de bouillon Liebig et d'agar-agar préparé par M. Talamon pour des recherches microbiologiques. Une seule espèce de microbes s'est développée : des bâtonnets en arc de cercle, semblables absolument au bacille de M. Koch, et très facilement colorables par le violet de méthyl.

Quelle peut être la valeur réelle, la signification d'un fait aussi intéressant? Je n'essaierai pas de le préciser, parce que, n'ayant pas eu l'occasion de répéter cette étude, une conclusion sans réserves serait aujourd'hui prématurée.

Mais il est intéressant de remarquer que les corpuscules microbiques de la diarrhée cholérique se sont seuls colorés et que les éléments cultivés avec ce liquide se sont également colorés en bleu. Il semble donc que les microbes pâles sont les germes des bacilles-virgules, puisque la culture dans le bouillon Liebig est absolument pure et entièrement composée de bacilles-virgules.

On sait que MM. Finkler et Prior avaient déjà constaté dans le choléra nostras, à Bonn, des microbes en virgule nombreux.

Voici maintenant la relation des expériences entreprises avec les liquides diarrhéiques du choléra grave ou mortel, et du choléra bénin.

1° *Injection hypodermique du sang recueilli sur un doigt de la malade atteinte de choléra mortel.*

Cette inoculation de un quart de centimètre cube de sang humain, faite sur un cobaye adulte, n'a donné aucun résultat.

2° *Injections hypodermiques avec les déjections alvines du choléra.*

Elles comprennent les injections sous-cutanées du liquide transparent provenant de la malade du service de M. Vulpian, et celles du muco-pus demi-liquide rendu par le malade traité chez M. Gaucher.

Inoculations avec le liquide du choléra mortel. — Chez quatre cobayes adultes, on injecte sous la peau du flanc un quart de centimètre cube de déjection alvine. A 6 heures et demie du soir, plus de quatre heures après l'opération, les animaux ne présentent rien d'anormal. Le lendemain matin, 9 novembre, trois d'entre eux sont trouvés morts.

Le quatrième, à son tour, est trouvé mort le surlendemain, 10 novembre.

A l'autopsie, on dissèque avec soin la peau du tronc, sans y trouver de lésion notable. On retrouve encore la trace de la piqûre et tout autour une légère teinte brune du tissu cellulaire.

Les différents organes sont sains. Il y a un peu de mucus rougeâtre autour des matières fécales du gros intestin, sur un cobaye; l'intestin des autres cobayes est sain.

Le sang de l'un des trois cobayes morts la nuit du 8 au 9 ne présente pas de microbes à l'examen microscopique.

Ces résultats sont très nets. Ils concordent d'ailleurs avec ceux qui sont indiqués par M. Guttmann, et ils ne laissent pas de doute sur l'existence d'un agent capable de tuer des animaux, dans les déjections alvines riziformes d'aspect séreux, du choléra mortel.

Quel est l'agent qui a pu ainsi déterminer la mort de ces quatre animaux? L'absence de microbes dans le sang de l'un des cobayes ne suffit pas pour affirmer que l'organisme n'a pas été envahi par la pullulation rapide de germes très petits qui ont pu échapper à l'œil de l'observateur armé d'un grossissement trop faible. Le fait certain est que l'intestin étant normal chez trois cobayes, on ne peut admettre l'existence du choléra.

La question fait un pas avec l'expérience suivante, sur deux cobayes auxquels, le 13 novembre, on inocule sous la peau un dixième de centimètre cube de liquide cholérique. Les deux cobayes vivent sans rien éprouver.

Il en serait autrement si les premiers animaux avaient été tués par le développement des germes microbiques comme dans la bactériémie expérimentale de M. Vulpian, la septicémie de Davaine, le choléra des poules de M. Pasteur. Dans ces maladies infectieuses parasitaires, la mort est la conséquence fatale de l'inoculation de quelques germes parasitaires; elle est indépendante de la quantité de liquide introduite sous la peau. Une gouttelette, une quantité infinitésimale de liquide septique tue aussi sûrement que dix ou vingt

gouttes : il suffit de quelques corpuscules germes microbiques pour que l'organisme tout entier soit rapidement infecté.

Chez le chien, cet envahissement de l'économie par les schyzomycètes du liquide intestinal manque aussi.

Un de ces animaux, jeune terre-neuve mâtiné, d'assez forte taille, reçoit deux centimètres cubes de la même déjection cholérique, un sous la peau de chaque flanc. On le garde dans une pièce du laboratoire. Il semble un peu triste vers la fin de l'après-midi. Le lendemain, dans la journée, il vomit deux ou trois fois, et il a un peu de diarrhée. Le surlendemain et les jours suivants, il est revenu à l'état normal.

Selon toute probabilité, les troubles gastro-intestinaux constatés chez ce chien sont la conséquence de l'injection. Sans doute, si le liquide introduit sous la peau avait été, relativement au poids des animaux, aussi considérable chez le chien que chez le cobaye, on aurait vu le terre-neuve succomber comme les cobayes. Il eût fallu injecter environ 9 centimètres cubes de la déjection alvine pour obtenir ce résultat. Ici encore, les phénomènes morbides ou d'empoisonnement ne doivent pas être rapportés à un envahissement parasitaire. Ce chien, en effet, a reçu plus de *trois milliards* de microbes sous la peau, et il survit. Si les microbes du liquide cholérique étaient contagieux, quelques-uns auraient suffi pour entraîner la mort de l'animal. Le liquide diarrhéique du choléra mortel s'est comporté comme un agent toxique soluble dépourvu de propriétés irritantes locales, dont les effets sont en raison directe du volume injecté. L'existence d'un composé chimique, très toxique, d'un alcaloïde, constatée par M. G. A. Pouchet dans les déjections alvines du choléra, confirme d'ailleurs les résultats fournis par les expériences de physiologie.

Inoculations avec la déjection semi-liquide du choléra non mortel. — Sur deux *pigeons* adultes jeunes, on injecte sous la peau de la région sternale un huitième de centimètre cube du muco-pus. Aucun phénomène consécutif ; pas même de gonflement œdémateux.

Chez deux cobayes, dont l'un pesait 635 grammes, l'autre

350 grammes, on injecte sous la peau du flanc un quart de centimètre cube du même liquide.

Le lendemain, le petit cobaye est mort. Tout le côté du corps où l'inoculation a été pratiquée est le siège d'un œdème phlegmoneux intense; les tissus de la paroi abdominale et du thorax sont infiltrés de sérosité contenant des bactériens et des leucocythes; il y a des ecchymoses jusque sous la plèvre thoracique et diaphragmatique.

Le gros cobaye paraît bien portant pendant plusieurs jours, puis on le trouve mort le 25 septembre, treize jours après l'opération.

Au niveau de la piqûre, dans le tissu sous-cutané, on constate une mince couche crémeuse, enkystée, ayant environ deux centimètres carrés. Autour de cette plaque en voie de résolution évidente, le muscle peaucier est induré et un peu infiltré. Évidemment, ce n'est pas là la cause de la mort. On ouvre l'abdomen et on trouve une métro-péritonite aiguë produite par un embryon arrêté dans une corne utérine, du côté opposé à la piqûre.

On se retrouve, comme dans la dysenterie, en présence d'accidents irritatifs, et si l'on pouvait conserver quelques doutes sur ce point, les expériences suivantes seraient suffisantes pour les enlever.

On prend deux autres cobayes adultes jeunes et on leur introduit, comme aux précédents, un huitième de centimètre cube du muco-pus cholérique, mais on additionne le mucus d'une égale quantité d'eau. Ces deux petits cobayes survivent et n'ont rien d'anormal.

Un *chien* griffon reçoit sous la peau un centimètre cube de la substance à l'étude. Dès le lendemain, il a un abcès qui s'ouvre spontanément le surlendemain et ne tarde pas à se cicatriser.

Un second *chien* (terrier) reçoit un centimètre cube de la même substance, mêlé avec deux centimètres cubes d'eau. On fait trois injections de un centimètre cube chacune, l'animal ne présente rien d'anormal, pas même un petit abcès.

3° *Ingestions stomacales avec le liquide diarrhéique du choléra.*

Les expériences précédentes permettent de fixer approximativement à quarante centimètres cubes le volume de liquide intestinal, riziforme provenant de la cholérique mortellement atteinte, qui serait nécessaire pour tuer un chien par ingestion stomacale. Mais je n'avais pas recueilli en tout une pareille quantité de liquide intestinal citrin et je tenais surtout à rechercher sur l'homme les effets qui pourraient être produits par les bacilles en accent circonflexe introduits dans l'estomac. D'ailleurs, toutes ces expériences venaient d'être faites quelques moments auparavant, et je n'en pouvais pas connaitre encore le résultat.

Je versai donc au hasard dans une éprouvette les quelques centimètres cubes du liquide cholérique intestinal contenant des fragments riziformes que je destinais à l'expérience d'ingestion stomacale.

Ingestion chez l'homme avec le liquide du choléra mortel. — Le liquide versé dans l'éprouvette mesurait 5 centimètres cubes. Mêlé dans un mortier avec de la gomme arabique et de la poudre de lycopode, il sert à préparer cinq pilules molles que l'on recouvre d'une couche de gomme et de poudre de lycopode. M. Vulpian m'engage à ne pas tenter l'expérience d'ingestion stomacale de ces bols pilulaires, craignant qu'elle n'entraînât quelque danger. Mais aucun fait ne prouve vraiment que le contage cholérique réside dans les microbes que nous introduisons dans notre estomac.

Les boissons alimentaires provenant de cours d'eau contenant des bacilles infectants ne sauraient être invoquées pour expliquer le développement du choléra au milieu de populations qui ne boivent jamais une goutte d'eau, qui satisfont à leur soif exclusivement avec du vin léger, avec du petit cidre, qui n'ingèrent pas d'autre eau que celle qui a bouilli plus ou moins longtemps pour la cuisson des aliments. Ces faits vulgaires me revenaient à l'esprit et je ne pouvais me décider à suivre le conseil de M. Vulpian.

A 3 heures 30 minutes de l'après-midi, j'avalai donc successivement les cinq bols pilulaires, en présence de MM. Rummo, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Naples, Pinet, préparateur de M. Vulpian, et le docteur Bonnot. Puis, je bus de suite, en plusieurs fois, un grand verre d'eau ordinaire. L'estomac de l'expérimentateur avait à digérer *huit milliards de bacilles cholériques.*

A 4 heures et demie, il y eut quelques rapports gazeux. Alors je bus un demi-verre de bière commune, contenant un peu d'acide salicylique. Avec le chloroforme et le perchlorure de fer, on y trouvait en effet des traces seulement d'acide salicylique.

A 6 heures, sensation de chaleur générale, la peau des mains est chaude et sèche, le pouls bat cent fois par minute, au lieu de soixante-dix comme dans l'état normal; il y a de la sécheresse de la bouche. En un mot, il y a de la fièvre qui persiste pendant vingt-quatre heures, avec cent vingt pulsations à certains moments.

A minuit, quelques renvois nauséeux. Insomnie pendant trois heures; besoins fréquents d'uriner et chaque fois émission de quelques gouttes d'urine. Durant une partie de ce temps, à trois ou quatre reprises, petites convulsions fibrillaires passagères dans les muscles des membres inférieurs, dans le front et dans un doigt de la main, accompagnées d'une sensation pareille à celle que donne une faible secousse faradique.

Inappétence et constipation pendant toute la journée du lendemain. On prend un verre d'eau alcaline laxative, et tout rentre dans l'ordre.

Ingestion stomacale chez le chien avec le mucus diarrhéique du choléra nostras. — Cette ingestion stomacale a été pratiquée sur un chien de moyenne taille, terrier vigoureux, au moyen d'une sonde œsophagienne. L'animal a digéré les vingt centimètres cubes de matières intestinales ingérées dans son estomac sans manifester aucun symptôme anormal. Depuis, il n'a pas cessé d'être bien portant.

Après avoir ainsi étudié les effets produits par les déjec-

tions alvines du choléra, il était important de voir comparativement l'action des microbes contenus dans ces déjections et cultivés par les procédés habituels, c'est-à-dire dans la gélatine peptonisée.

M. Straus [1] a pensé que : « pour répondre plus expressément au problème du jour, l'expérience aurait du être instituée avec une culture pure de bacilles-virgules ». Mais l'expérimentateur s'est proposé un but un peu différent : voir si les *microbes* du liquide diarrhéique du choléra mortel entrés dans l'estomac donnent le choléra. Or, les bacilles-virgules ne sont pas isolés dans l'intestin du cholérique ; ils sont mêlés avec ces microbes et avec tous ceux des eaux plus ou moins pures qui servent à l'alimentation ; coccus, bactéries, vibrions, infusoires, etc..., tous ensemble entrent dans notre estomac.

Pour répondre à une objection basée sur les effets microbicides de la petite quantité de bière ingérée à la fin de l'après-midi et contenant un peu d'acide salicylique, j'ai mis dans un mélange à parties égales d'eau et de la même bière des boulettes pareilles à celles que j'avais ingérées. Les microbes des bols pilulaires se sont développés dans le mélange et avec eux on a vu pulluler de nombreux champignons.

Déjà le 9 novembre on avait ensemencé des tubes de gélatine dans lesquels on a fait une, deux et même trois cultures pour chaque tube. Ces cultures se sont développées normalement, creusant à la surface de la gélatine une cupule de laquelle part une pointe plus ou moins longue qui s'enfonce dans la masse gélatineuse peptonisée. Elles ont produit des bacilles plus gros et plus longs que ceux qui avaient servi à l'ensemencement, et parmi lesquels on trouvait une certaine quantité de bâtonnets en accent circonflexe, en arc de cercle. Pendant la même épidémie, M. V. Cornil a obtenu aussi, dans ses cultures, des bacilles-virgules plus gros que ceux de M. Koch. Les bacilles droits étaient beaucoup plus nombreux que les bacilles en arc ou en virgule.

La première culture a servi pour une seconde et celle-ci pour une troisième, etc. Chaque culture nouvelle renfermait

[1] Straus, *Journal de micrographie*, 1885, p. 516.

un nombre de bacilles en virgule plus grand que la culture précédente.

Mais aucune culture n'a présenté les bactériens très courts, doués de mouvements extrêmement rapides qui existaient en si grand nombre dans le liquide cholérique recueilli chez la malade atteinte du choléra mortel.

Ces premières cultures n'étaient pas le produit de la pullulation des bactéries de la putréfaction, car elles n'ont jamais eu ni l'aspect ni l'odeur caractéristiques ni la fonte rapide des cultures putrides.

Plus tard, d'autres cultures ont été obtenues avec le liquide cholérique citrin du choléra mortel à la surface duquel une fine pellicule proligène s'était développée. Alors, on a obtenu des masses microbiques bourgeonnant au-dessus de la surface des cylindres gélatineux et qui ne tardaient pas à produire la liquéfaction prompte en même temps qu'une odeur plus ou moins puante.

D'autre part, plusieurs cultures ont échoué parce qu'elles avaient été accidentellement infectées par des microbes du pus bleu et du pus orangé auprès desquels on les avait placées. Cet accident correspondant avec l'arrêt de l'épidémie de choléra est la cause de l'interruption brusque des expériences commencées avec les cultures microbiques du choléra mortel.

4° *Ingestion stomacale chez l'homme avec de la gélatine peptonisée contenant des cultures microbiques du choléra.*

J'ai détaché des tubes qui les contenaient les masses de gélatine dans lesquelles se trouvaient deux ou trois clous, provenant des deuxième et troisième cultures. Une petite parcelle a été prise sur un clou pour servir à un examen microscopique. Le reste a été enveloppé dans une très fine membrane de baudruche et je l'ai avalé comme un bol pilulaire en buvant un peu d'eau par-dessus.

L'expérience a été répétée à quatre reprises différentes sans déterminer le plus léger phénomène anormal.

Quelques médecins très savants m'ont dit que « les ingestions stomacales pratiquées chez l'homme avec le liquide diar-

rhéique du choléra mortel ou bien avec les cultures microbiques de ce liquide n'ont pas de signification, parce que, depuis longtemps, chacun sait que pendant une épidémie tout le monde ne prend pas le choléra ». Sans doute, mais tout le monde n'avale pas *huit milliards de microbes du choléra*.

A Toulon, certaines eaux potables ont été soupçonnées d'avoir produit le choléra. Ces eaux impures ont été examinées et l'on a trouvé qu'elles contenaient, par litre, *deux cent cinquante mille* microbes infectants. Or, pour qu'un homme ingérât *huit milliards* de microbes, il lui faudrait, pendant au moins quarante ans, boire chaque jour 2 litres de l'eau malsaine de Toulon.

Ces médecins disent encore : « L'expérimentateur est réfractaire au choléra, voilà pourquoi les bacilles cholériques ont été digérés par son estomac. » Mais alors, pourquoi l'expérimentateur est-il réfractaire ? Quelle est la condition organique normale qui s'oppose chez lui au développement du bacille du choléra ? Quelle est la modification anormale qui, au contraire, permettrait au bacille d'envahir l'économie ? Ce qui revient à dire évidemment que le bacille n'est pas la cause directe du choléra, et que cet élément microbique se développe dans un terrain préparé par une modification de l'économie qui reste à déterminer.

A ce propos, je crois utile de remarquer les expériences de culture stomacale du bacille cholérique chez des animaux dont le suc gastrique a été préalablement alcalinisé. Ces expériences de M. Koch sont certainement très intéressantes pour les recherches de laboratoire, mais elles ne peuvent être appliquées à la pathogénie du choléra, car elles supposent un estomac dont la fonction physiologique n'est plus normale. Alors, quelle est la pathogénie de ce trouble fonctionnel de l'estomac ?

Les expériences de MM. Nicati et Rietsch sur des chiens et des cobayes doivent être l'objet d'une autre observation. Il est évident qu'on ne peut songer non plus à les appliquer à la pathogénie du choléra. Car si le contage cholérique réside dans le bacille-virgule, ce bacille n'entre pas dans l'intestin de l'homme par une ouverture de la paroi

abdominale et du canal intestinal, comme dans le duodénum des animaux perforé par les expérimentateurs à travers l'abdomen. Pour savoir si l'agent cholérique entre par les voies digestives naturelles il ne faut pas commencer par supprimer cette partie importante de l'appareil digestif comprise entre la bouche et le duodénum.

5° *Injections hypodermiques des microbes cultivés dans la gélatine.*

Dans les diverses expériences d'ingestion stomacale de cultures microbiques chez l'homme, on n'a pas remarqué le plus léger trouble physiologique. Les blocs gélatineux pleins de bactériens ont été digérés comme un aliment vulgaire, tandis que le liquide diarrhéique ingéré de la même manière n'a pas été absolument inoffensif. Ce liquide diarrhéique injecté sous la peau a même donné la mort aux cobayes. Si la propriété d'amener la mort est due à l'activité des microbes contenus dans le liquide cholérique mortel, on la retrouvera dans les microbes cholériques cultivés.

Afin d'élucider ce point, j'ai fait les expériences suivantes :

a. Sur les animaux. Chez deux cobayes, on injecte sous la peau du flanc un quart de centimètre cube d'un mélange d'eau et de gélatine cultivée; l'eau et la couche de gélatine, enveloppant immédiatement le clou de culture, sont en parties égales. L'inoculation est faite vers le milieu de l'après-midi. Le lendemain matin, les deux cobayes sont trouvés morts par le garçon du laboratoire. Quelques heures plus tard, on fait la nécropsie.

On trouve le tissu cellulaire sous-cutané infiltré et contenant des leucocytes au niveau du point injecté, et, bien loin de là, dans tout le côté correspondant du corps et dans toute la paroi abdominale. Cette sérosité contenait un certain nombre de bactéries sans caractère particulier. Les deux cobayes adultes pesaient 480 et 500 grammes. Tous les organes étaient sains.

Sur deux autres cobayes pesant 320 et 350 grammes, on a injecté sous la peau, comme précédemment, un huitième de cen-

timètre cube du même mélange, c'est-à-dire moitié moins que chez les deux cobayes précédents. Le cobaye le moins gros a succombé dans l'espace de vingt-quatre heures avec les mêmes lésions sous-cutanées que les deux premiers cobayes.

L'examen du sang chez ces trois animaux n'a pas décelé la présence des bactériens que l'on trouvait facilement dans la sérosité infiltrant le tissu sous-cutané.

L'autre cobaye plus fort est resté parfaitement bien portant ; l'irritation provoquée par la culture inoculée sous la peau n'a pas été suffisante pour déterminer des symptômes anormaux appréciables. C'est ce que démontrent ces deux autres expériences.

Sur deux cobayes plus forts, pesant 450 et 500 grammes, on a fait la même injection que chez les deux derniers cobayes; ces deux cobayes, plus gros, n'ont pas cessé d'être bien portants.

b. Sur l'homme. Les effets de l'inoculation du même liquide de culture microbique chez l'homme sain doivent être, *à priori*, à peu près les mêmes que chez le cobaye. Donc en mélangeant avec une certaine quantité d'eau les clous de culture gélatineuse, on pourrait étudier les résultats de l'injection hypodermique chez l'homme sain sans courir de grands dangers.

Dans l'après-midi, je me suis injecté sous la peau de la partie moyenne de la face externe de l'avant-bras gauche, trois quarts de centimètre cube d'eau et de gélatine cultivée. M. Verdin, qui se trouvait en ce moment au laboratoire [1], prit soin d'affaisser la petite tumeur produite par l'injection en comprimant et en étalant le liquide dans le tissu sous-cutané. J'ai senti immédiatement dans ce point une vive cuisson qui a duré quelques minutes seulement. Puis il est venu de la rougeur de la peau. Dans la soirée, la rougeur s'est étendue progressivement en s'accompagnant d'un gonflement œdémateux qui a gagné toute la face externe de l'avant-bras, le poignet et jusqu'à la moitié du dos de la main.

[1] *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1885.

Il y avait de la démangeaison de ces régions empâtées et peu douloureuses d'ailleurs. Le lendemain matin, le gonflement de l'avant-bras avait atteint son maximum. Trois jours après l'opération, on crut percevoir au niveau et dans le voisinage du point injecté, une sorte de fluctuation. On fit là des ponctions qui donnèrent issue à du sang noir.

Ce sang, à l'examen microscopique, ne présentait pas de traces de bactériens.

On fit avec lui des tentatives de cultures microbiques dans la gélatine peptonisée. En même temps et avec la même gélatine, on fit des cultures du microbe du pus orangé et des microbes de la putréfaction animale. Deux tubes de gélatine peptone étaient conservés intacts, comme témoins.

Les microbes du pus orangé et ceux de la putréfaction se sont développés, comme à l'ordinaire, dans leurs tubes respectifs.

Les tubes dans lesquels on avait essayé de cultiver le sang noir retiré de la peau de l'avant-bras et ceux qui servaient de témoins, cinq mois après l'expérience, étaient absolument exempts de microbes.

Le gonflement de l'avant-bras a disparu assez rapidement. Il est resté à la place de l'injection un tubercule qui s'est résorbé peu à peu sans laisser aucune trace ; il ne s'est montré à aucun moment un symptôme quelconque étranger à ceux de la lymphangite du membre.

Les phénomènes inflammatoires locaux déterminés par l'injection hypodermique des microbes cholériques cultivés dans la gélatine sont donc des plus évidents; les expériences sur l'homme et les animaux prouvent que l'action irritante de cette culture est proportionnelle à la quantité injectée sous la peau et qu'elle peut être atténuée et annihilée par l'addition d'une quantité suffisante d'eau. Ces faits constatés pendant l'épidémie de choléra de l'année 1884, à Paris, ont été confirmés en Espagne, par M. le docteur Ferran, pendant l'épidémie de 1885. On sait que M. Ferran a cru pouvoir les appliquer à la prophylaxie du choléra suivant les procédés de MM. Pasteur, Chauveau, Toussaint, etc.

CONCLUSIONS :

On peut résumer ainsi l'étude qui précède sur la dysenterie et le choléra.

I. — *Dysenterie.*

1° Les injections hypodermiques de matière dysentérique injectée sous la peau des animaux déterminent des abcès ;

2° Ces mêmes déjections alvines injectées sous la peau, en très petite quantité ou bien après avoir été mêlées avec une proportion d'eau suffisante, ne produisent aucun phénomène appréciable ;

3° L'ingestion stomacale des déjections dysentériques à doses modérées est chez le chien et le cobaye absolument sans action. Des doses considérables, plusieurs centaines de grammes, par exemple, produisent chez le chien des vomissements comme une simple indigestion ;

4° Les cobayes qui ont mangé chaque jour des déjections dysentériques mêlées avec leurs aliments, sont morts au bout de six jours, comme s'ils avaient succombé à un empoisonnement par une substance soluble. Ceux qui en ont ingéré pendant trois jours seulement ont survécu.

II. — *Choléra.*

1° Les injections hypodermiques de liquide diarrhéique provenant d'un cas de choléra mortel ont déterminé des symptômes d'intoxication et même la mort rapide chez les animaux (chien, cobaye). Les effets toxiques du liquide cholérique ont été proportionnés à la quantité de liquide injecté.

2° Chez l'homme, l'ingestion stomacale du liquide cholérique mortel à la dose de 5 centimètres cubes a déterminé quelques troubles physiologiques sans importance.

3° Ces troubles physiologiques ne sont pas en rapport avec la quantité de microbes cholériques ingérés dans l'estomac, laquelle atteint au moins le chiffre de *huit milliards*.

4° L'ingestion stomacale par l'homme des microbes du choléra mortel, cultivés dans la gélatine, est absolument sans action.

5° L'injection hypodermique de ces cultures microbiques produit des accidents inflammatoires locaux, des abcès. Lorsque les microbes cultivés dans la gélatine sont mêlés avec une certaine quantité d'eau, les phénomènes inflammatoires se manifestent peu, ou même ne se manifestent pas chez l'homme et chez les animaux à l'état normal; le sang a la propriété de détruire ces microbes.

6° Le mucus diarrhéique du choléra nostras a déterminé des abcès chez les cobayes et les chiens sous la peau desquels il a été injecté.

7° Chez le pigeon, cette inoculation n'a eu aucun résultat.

8° Il existe dans le liquide muqueux diarrhéique du choléra nostras des corpuscules microbiques pâles, qui, seuls de tous les éléments contenus dans ce liquide, ont été colorés par le violét de méthyl.

9° Les cultures des microbes du choléra nostras dans le bouillon Liebig et l'agar-agar ont donné du premier coup une culture parfaitement pure de bacilles en virgule ou en accent circonflexe qui ont été parfaitement colorés par le violet de méthyl. Le coccus du choléra nostras est peut-être le germe du bacille-virgule.

III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES EFFETS TOXIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DES SELS D'ÉTAIN,

Par le Dr **F.-A. PATENKO** (de Saint-Pétersbourg).

(Travail du laboratoire de M. le professeur Vulpian.)

L'étain était connu des anciens, puisque, suivant nos traités classiques, le *Pentateuque* en fait mention. Cependant, aujourd'hui encore, on continue à l'étudier, et de nombreux savants ont publié des résultats essentiellement différents, surtout en ce qui concerne les propriétés toxiques de ce métal.

Néanmoins la plupart des auteurs admettent que l'étain métallique n'a point de propriétés toxiques; l'action de l'acide chlorhydrique contenu dans le suc gastrique le modifie très peu; et par conséquent il ne peut passer dans la circulation qu'en très petite quantité. Ces faits ont guidé certains médecins anglais qui administrent l'étain à la dose de 1 à 30 grammes, comme vermifuge, contre les ascarides et les tænias. On le donne même suivant une méthode tout à fait spéciale, dite la méthode d'Alston. Un jeudi, la veille de la nouvelle lune, le malade prend un purgatif, composé de séné et de manne; le lendemain il ingère 30 grammes d'étain métallique dans 125 grammes de julep simple; le samedi on lui administre encore 15 grammes d'étain dans 60 grammes de julep; même quantité le lendemain dimanche. Enfin, le

lundi suivant, le malade se purge de nouveau avec de la manne et du séné.

Tout en pratiquant cette méthode, on n'était nullement d'accord sur le mode d'action de l'étain métallique. Les uns attribuaient ses effets vermifuges à l'arsenic qui est toujours mêlé à l'étain impur; d'autres, au contraire, insistaient sur l'action de l'étain lui-même, laquelle se produirait au moyen de différentes combinaisons du métal avec différents principes contenus dans le tube digestif. Suivant MM. Cahours et Jolyet une de ces combinaisons à action très énergique serait le distannéthyle.

Quant aux sels d'étain, il faut dire que quelques-uns ont été étudiés d'une façon assez complète par Orfila [1]. Cet auteur déclare formellement que l'étain métallique n'a pas de propriétés toxiques. D'autre part, les expériences ont démontré que le proto-chlorure d'étain, injecté dans la veine jugulaire d'un chien, à la dose de 0gr,04 à 0gr,30, dissous dans 10 à 6 parties d'eau distillée, détermine la mort de l'animal dans un espace de temps qui varie de 15 minutes à 1 minute. La mort survient avec tous les phénomènes du tétanos. Introduit dans l'estomac, ce sel provoque assez vite des vomissements, un dépérissement rapide des forces et enfin la mort.

Lorsqu'on fait l'autopsie dans ces cas, on voit la muqueuse de l'estomac fortement épaissie, des ulcérations non seulement sur la muqueuse stomacale, mais encore sur celle du duodénum et du jejunum. Lorsqu'on essaye d'appliquer comme topique, sur une plaie, une solution de proto-chlorure d'étain, on voit bientôt la plaie s'envenimer; elle s'étend avec une très grande rapidité. En introduisant dans la circulation (il ne dit pas par quelle voie) du protoxyde et de l'acide stannique à des doses de 4 à 8 grammes, Orfila constatait la mort avec les mêmes symptômes que dans le cas d'empoisonnement par le proto-chlorure. Ces diverses expériences ont contribué à faire considérer tous les sels d'étain comme des poisons qui agiraient essentiellement sur le système musculaire.

[1] Orfila, *Traité de Toxicologie*, 5e édition, 1852, t. II.

On voit cependant soutenir une opinion contraire; l'action toxique des sels stanniques serait due à l'étain même et non à ses combinaisons. C'est ainsi que, tout récemment encore, M. P. White[1], en faisant des études sur l'action de l'acétate de plomb et le tartrate double d'étain et de sodium, est arrivé à conclure que le premier de ces sels est extrêmement toxique et que cette action est uniquement due au métal.

L'action toxique se traduit surtout par des troubles digestifs. Aussi l'on voit survenir des vomissements, de la perte d'appétit, de la soif, de la diarrhée intense et des coliques; en outre, le système nerveux semble aussi atteint de certains troubles, et l'on voit des phénomènes paralytiques, de la faiblesse des mouvements, une excitabilité moindre des muscles et même assez souvent des convulsions généralisées. Une pareille divergence d'opinions sur l'action de l'étain et celle de ses combinaisons montre d'une façon assez nette que malgré ces expériences et recherches nombreuses, le dernier mot de la question n'a pas encore été dit.

C'est dans le but de compléter des connaissances incertaines que j'ai entrepris suivant le conseil de M. Vulpian, une étude sur l'étain et l'un de ses sels solubles, le bichlorure d'étain.

I. — Action de l'étain ingéré dans l'estomac.

J'ai commencé par donner en même temps, à deux chiens, de l'étain métallique à la dose de $0^{gr},20$ une fois par jour.

Le chien n° 1, grand, mâle, robuste, pesant $14^{kg},500$, ingérait de l'étain ordinaire en poudre.

Le chien n° 2, mâle, de taille et d'âge moyens, pesant 8 kilogrammes, prenait de l'étain chimiquement pur, également pulvérisé. Les expériences ont continué pendant six semaines.

On donnait l'étain mélangé avec de la viande. Durant tout ce temps, rien d'anormal ne fut remarqué. Les deux animaux conservaient un excellent appétit, étaient vifs et gais. Vers la fin des expériences, le chien n° 1 augmenta de poids: de

[1] *Arch. für Experimentale Pathologie und Pharmakologie*, 1880; Band XIII, Heft 1-2.

14^{kg},500 il arriva à 20 kilogrammes, ce qui constitue un surcroît de 5^{kg},500. Le chien n° 2 augmente de 1 kilogramme; il atteint 9 kilogrammes. Malgré l'observation la plus minutieuse, on n'a pas vu que l'étain ait eu une action vermifuge; l'autopsie faite sur le chien n° 1 permit de constater la présence d'un tœnia serrata et de nombreux ascarides vivants dans l'intestin; chez le chien n° 2, on ne trouva pas de vers. Lorsqu'on examinait les urines, afin d'y rechercher la présence de l'étain, même des traces de métal, les résultats étaient absolument négatifs. L'analyse chimique des excréments, au contraire, donnait des résultats probants chez le chien n° 1 et des résultats un peu moins évidents chez le chien n° 2.

L'analyse microscopique des excréments a donné chez l'un et l'autre chien des résultats positifs. Pour être en garde contre toute erreur, on a examiné parallèlement les excréments et la poudre d'étain que l'on administrait aux chiens.

Six semaines après le début des expériences, les deux chiens furent sacrifiés et le cerveau, le foie, la rate, les reins furent soumis à une analyse qualitative; mais, ni chez l'un, ni chez l'autre animal l'on ne put constater la moindre trace d'étain.

On doit nécessairement conclure de là que l'étain n'est pas absorbé et qu'il passe dans le canal digestif sans subir la moindre modification, pour être expulsé avec les matières fécales.

Nous avons pu effectuer presque toutes nos analyses chimiques dans le laboratoire de toxicologie de M. le professeur Brouardel, grâce à la complaisance de M. Ogier et de M. le préparateur de ce laboratoire. La marche suivie dans toutes ces analyses a été la suivante : on commençait par détruire les matières organiques au moyen de l'acide chlorhydrique et du carbonate de potassium; la masse ainsi obtenue est ensuite soumise à la carbonisation, et à l'action de l'acide chlorhydrique, pour extraire l'étain; le produit donné par ces manipulations est exposé à l'hydrogène sulfuré, au moins durant un quart d'heure; le précipité filtré et traité par l'acide chlorhydrique, donne un produit filtré à son tour et soumis de nouveau à l'action de l'hydrogène sulfuré.

II. — *Le bichlorure d'étain en injections sous-cutanées*[1].

Nous fîmes des injections sous-cutanées à quatre grenouilles dans la région de la plante du pied, avec une solution de bichlorure d'étain.

Aux grenouilles n° 1 et n° 2, nous injectâmes un centigramme dans une division de la seringue de Pravaz.

Aux grenouilles n° 3 et n° 4, nous injectâmes deux centigrammes contenus dans le même volume d'eau distillée.

Un quart d'heure après l'injection, nous pûmes déjà constater une anesthésie assez complète.

La patte dans laquelle l'injection avait été faite était devenue complètement insensible ; mais la motilité n'était encore nullement intéressée. Lorsqu'on soulevait la grenouille par la partie antérieure de son corps, elle ramenait toute seule ses pattes postérieures vers le corps. Mais, quelques secondes après, la grenouille laissait tomber tout d'abord la patte dans laquelle l'injection avait été faite, et 10 à 20 secondes après l'autre tombait aussi d'elle-même. Si l'on pinçait alors une phalange de la patte dans laquelle on avait poussé le liquide, la grenouille ne faisait aucun mouvement, tandis que le moindre attouchement de l'autre patte provoquait de la part de la grenouille une réaction des plus vives.

Il faut noter ici un fait important, c'est que l'anesthésie ne s'étendait nullement sur le membre entier, mais qu'elle occupait uniquement la patte et la partie inférieure de la jambe en expérience; les parties supérieures de la jambe ainsi que la cuisse restaient intactes, aussi la grenouille pouvait-elle soulever ses deux pattes, tout en montrant une certaine paresse dans les mouvements de la jambe piquée. Lorsqu'on mettait la grenouille sur son dos, elle restait pendant quelques instants dans cette situation, et reprenait sa position

[1] Le bichlorure d'étain, dont nous nous sommes servi pour nos expériences, était un produit chimiquement pur, liquide, incolore, transparent, à réaction acide, qui répandait des vapeurs blanchâtres au moment où l'on débouchait le flacon et donnait, lorsqu'on le mélangeait à de l'eau, un son assez semblable à celui que produit un fer rouge brusquement plongé dans l'eau.

normale après avoir fait quelques efforts préalables. Elle effectuait encore assez librement et avec une certaine énergie ses mouvements de sauts et se servait encore de la jambe piquée.

Le deuxième jour, la peau des grenouilles n° 3 et n° 4 commençait à prendre une teinte gris sale. Les grenouilles n° 1 et n° 2 montraient des symptômes analogues.

Le quatrième jour, la grenouille n° 3 succomba à une gangrène intense qui comprenait toute la région dans laquelle on avait poussé le liquide en expérience, la peau était détruite et pendait en lambeaux, les muscles de la cuisse présentaient une coloration d'un rose pâle et des ecchymoses superficielles; ces dernières manquaient à la jambe. Les viscères ne présentaient aucune altération.

A la fin du sixième jour, la grenouille n° 2 succomba avec les mêmes phénomènes que la grenouille n° 3.

La grenouille n° 4 n'a succombé que le neuvième jour, et la grenouille n° 1 le dixième.

Pour montrer que la perte de la sensibilité n'est pas due à l'action mécanique du liquide injecté, nous prîmes la grenouille n° 5, et nous lui injectâmes 2 centimètres cubes d'eau distillée. Mais ni dans les premières quatre heures, ni pendant les jours suivants nous n'avons remarqué de diminution dans la sensibilité de la patte dans laquelle nous avons fait notre injection.

Au contraire, l'injection d'un huitième de centimètre cube de la solution de bichlorure d'étain dans la patte de la grenouille n° 6 amena, cinq minutes après, une diminution brusque dans la sensibilité. En outre, lorsqu'on excitait la jambe du côté sain, on pouvait voir que la grenouille, tout en attirant les deux pattes vers son abdomen, laissait bientôt tomber la jambe malade.

Le lendemain, l'anesthésie s'était déjà étendue à toute la patte, à la fin de la troisième journée, la grenouille succomba avec tous les accidents signalés déjà plus haut.

Expérience sur le cochon d'Inde n° 1. — On fait deux injections sous-cutanées à deux endroits différents de la peau de l'abdomen, de un centimètre cube de bichlorure d'étain. Ni dans les premières heures

après l'opération, ni les jours suivants, nous ne vîmes rien qui fut anormal dans l'état général de l'animal, qui conservait sa vivacité habituelle et mangeait bien. Ses urines et ses excréments présentent une constitution normale. Le quatrième jour, nous remarquâmes à l'endroit même de la piqûre, sur le côté droit de l'abdomen, une petite excoriation. Deux jours après cette excoriation était devenue plus considérable et présentait déjà une sorte de petite ulcération, grande comme une pièce de cinquante centimes. Le fond de l'ulcération était bourgeonnant et quinze jours après l'ulcération était presque tout à fait cicatrisée.

Expérience sur le cochon d'Inde n° 2. — On fait une injection des deux côtés de l'abdomen. Chacune d'elles contenait 10 centigrammes de bichlorure d'étain dissous dans un demi-centimètre cube d'eau distillée. Une heure après, l'on pouvait déjà remarquer une certaine lenteur dans les mouvements ; deux heures après, cette lenteur s'accentue davantage, les poils se hérissent ; l'animal excrète 2 centimètres cubes d'une urine rouge, foncée.

L'examen spectroscopique des urines permit de constater la présence des raies caractéristiques de l'oxyhémoglobine. Il n'est pas inutile de remarquer que ces raies étaient un peu plus rapprochées que celles que l'on observe dans le sang extrait du doigt. En ajoutant quelques gouttes d'acide azotique, on déterminait un trouble d'une coloration rouge brique. L'examen microscopique révélait la présence de petites granulations, mais on ne voyait pas de globules sanguins. Six heures après, l'animal succomba sans la moindre convulsion.

A l'autopsie, on voyait sous la peau, aux endroits correspondants aux piqûres, des foyers assez considérables de gangrène ; ces foyers étaient larges de un demi à deux centimètres.

A ces endroits l'on pouvait détacher la peau par grands lambeaux. En dedans, la nécrose s'étendait encore assez profondément. Elle intéressait tout le reste de l'épaisseur de la paroi abdominale ; à *gauche*, la partie adjacente de l'estomac était fortement détendue par le chyme alimentaire ; en même temps, à l'endroit qui correspondait aux tissus sphacélés, l'estomac était ramolli et perforé ; à *droite*, la partie du foie qui avoisinait les parties sphacélées de l'abdomen présentait aussi un ramollissement qui s'étendait en profondeur et mesurait un centimètre.

La cavité abdominale contenait une petite quantité de liquide sanguinolent ; la surface des intestins était couverte de masses alimentaires, il en était de même du péritoine pariétal. La perforation qui occupait la partie supérieure du grand cul-de-sac donnait la raison de la présence de ces détritus alimentaires.

Les intestins étaient hyperémiés, météorisés ; par places on trouvait des adhérences.

Les reins étaient le siège d'une hypérémie considérable, la vessie était vide. Les autres organes ne présentaient rien de particulier.

— On lui fait une injection dans la veine saphène gauche avec 2 centigrammes de bichlorure d'étain dans 30 centimètres cubes d'eau distillée. Les résultats sont les mêmes que dans le cas précédent.

Troisième expérience sur un chien n° 9. — On injecte 5 centigrammes de bichlorure d'étain dans 30 centimètres cubes d'eau distillée dans la veine saphène gauche. Trois minutes après le début de l'expérience, sans qu'on ait même eu le temps de pousser tout le liquide, l'animal, en poussant des cris perçants, est subitement pris d'une contraction tétanique du corps entier, en même temps la tête est renversée sur le dos. Ces contractions durent quelques secondes, puis l'animal est dans l'immobilité, les yeux largement ouverts et fixes; les pupilles sont fortement dilatées. Lorsqu'on le touche, l'animal ne réagit nullement. La respiration est superficielle, et les battements cardiaques sont énergiques. Cinq minutes après le début de l'expérience, la respiration présente nettement le type de Cheyne-Stokes. Ce phénomène dure à peu près deux minutes. Quelques inspirations profondes se succèdent d'une façon assez rapide, après quoi survient une pause qui dure à peu près une demi-minute.

A ce temps d'arrêt, succède un tétanos qui dure près d'une demi-minute; l'on voit ensuite éclater un tremblement intense du corps tout entier. Après ce tremblement généralisé, survient un nouvel arrêt des mouvements respiratoires qui dure près de quinze secondes; quelques inspirations profondes et un mouvement brusque du corps tout entier en avant lui succèdent; opisthotonos. Enfin, la mort survient à peu près quatorze minutes après le début de l'expérience.

Pendant toute la minute qui a suivi la mort apparente, on a pu sentir les battements cardiaques.

L'autopsie, faite une demi-heure après, donna les résultats suivants :

La *dure-mère* est fortement congestionnée; la *pie-mère*, un peu moins. Le *cerveau* est moyennement congestionné. Dans les *sinus*, il y a une petite quantité d'un sang noir et liquide; les *poumons normaux*, d'un blanc rosé. Le *cœur gauche*, fortement contracté, contient une petite quantité d'un sang noir liquide; le *cœur droit*, flasque, mou et dilaté. Il en est de même pour ses vaisseaux aboutissants. *Foie*, très hypérémié; *rate*, fortement contractée, anémiée; reins, remplis de sang noir.

Expérience sur une chienne n° 10, *petite, adulte.* — On injecte, dans la veine saphène, 10 centigrammes de bichlorure d'étain dissous dans 30 centimètres cubes d'eau distillée. Quatre minutes après le début de l'expérience, l'animal commence à s'agiter fortement et à pousser des cris plaintifs. Ensuite, on voit survenir des convulsions tétaniques dans les membres et, enfin, de l'opisthotonos. Un tremblement généralisé succède aux convulsions et à l'opisthotonos. La durée de ces tremblements est de cinq à six secondes. Ensuite on

voit la tête se baisser; les membres tombent en résolution et la respiration s'arrête. Les yeux sont fixes, saillants; les pupilles modérément dilatées. Les excitations de la cornée ne produisent pas de mouvements réflexes. Dix secondes après, petits mouvements de clignotement. Une demi-minute plus tard, la respiration prend les caractères de la respiration de Cheyne-Stokes : elle se compose de trois respirations profondes, séparées les unes des autres par un intervalle de quinze secondes. A cet état succède une respiration très fréquente, comme celle que l'on voit après une longue course. Le chien, qui jusqu'alors était resté couché sans faire le moindre mouvement, essaie de se soulever, mais il n'y arriva pas; ses yeux sont fortement saillants et fixes, au moment où il essaie de se lever; ses sphincters ne se contractent plus, et il survient une miction et une défécation involontaires. Quelques mouvements cloniques se montrent, et ensuite, trois inspirations profondes successives avec un léger accès d'opisthotonos. Immédiatement après trois inspirations semblables avec de l'opisthotonos très prononcé, et, enfin, une évacuation de matières fécales et d'urine. L'animal succombe dans une parfaite immobilité. Pendant vingt secondes encore, les battements du cœur sont appréciables.

La mort survient dix minutes après le début de l'expérience.

L'autopsie est faite une demi-heure après la mort.

Les membranes du cerveau sont fortement injectées, surtout la pie-mère; le tissu cérébral est modérément hypérémié; les sinus sont remplis de sang foncé, liquide. Les poumons présentent une coloration normale; ils contiennent une certaine quantité d'air et de sang.

Le *cœur gauche* est contracté, mais il contient cependant une certaine quantité d'un sang liquide et foncé.

Le *cœur droit* est fortement dilaté par le sang.

Il en est de même pour les *deux oreillettes*.

Le *foie*, très congestionné. La *rate*, extrêmement contractée. Les *reins* sont injectés par le sang. Les *vaisseaux* du mésentère, vascularisés.

Expérience sur une chienne n° 11, de taille moyenne. — On lui injecte, dans la veine saphène gauche, 20 centigrammes de bichlorure d'étain dans 30 centimètres cubes d'eau distillée. Il ne s'écoule pas plus d'une minute après le début de l'expérience, et l'on voit déjà l'animal devenir très inquiet, pousser des cris plaintifs. La respiration se ralentit, et on constate de l'opisthotonos avec contracture du thorax et du cou qui sont en même temps dirigés vers le flanc droit. Dans cette position, la respiration Cheyne-Stokes apparaît; elle est composée de cinq inspirations profondes séparées les unes des autres par un intervalle de six à huit secondes; en même temps un léger tremblement survient dans les extrémités des pattes. Ensuite arrive une pause respiratoire; le cœur continue encore à battre fortement

pendant dix secondes, puis les battements deviennent plus obscurs, et, après vingt secondes, on ne peut plus percevoir le moindre mouvement du cœur.

La mort arrive quatre minutes après le début de l'expérience.

L'autopsie est faite une demi-heure après. Les résultats sont les mêmes que dans le cas précédent, avec cette différence que le cœur contenait un peu plus de sang noir et caillé.

Les recherches microscopiques qui ont été faites dans ces trois derniers cas ont permis de constater une hypérémie nettement caractérisée dans les petits et les gros vaisseaux du cerveau, elle semblait être plus marquée dans le premier cas que dans le dernier. Autour des nombreux vaisseaux, les gaines périvasculaires étaient fortement distendues. Les cellules nerveuses, surtout les grandes présentaient un certain trouble; on ne pouvait plus y distinguer les noyaux, et on n'apercevait en somme, d'une façon un peu nette, que les nucléoles.

Plusieurs cellules étaient comme ratatinées et se trouvaient séparées de la masse ambiante. Mais ce qui nous a frappé le plus, c'est que plusieurs parties du cerveau étaient le siège de très petites et très nombreuses ecchymoses.

V. — *Le bichlorure d'étain introduit dans l'estomac.*

Expérience sur un chien n° 12, mâle, de taille moyenne. — On lui fit ingérer 50 centigrammes de bichlorure d'étain dans 24 centimètres cubes d'eau distillée. L'expérience n'a produit absolument aucun effet, et ce n'est qu'au moment où l'on versait la solution dans la cavité buccale, que l'on pouvait remarquer que le mucus de la cavité buccale se transformait en flocons blancs. Trois jours après, on introduisit dans l'estomac, au moyen d'une sonde œsophagienne, 40 grammes de bichlorure d'étain dans 100 centimètres cubes d'eau, et l'on répéta la même manœuvre durant soixante-dix-huit jours. Le cinquième jour, on vit survenir un vomissement pour la première fois; les matières vomies étaient formées d'une masse semi-liquide grisâtre, mêlée à des masses de mucus coagulé. Dans les quatre jours suivants, aucun vomissement ne survint. Le dixième jour, le chien vomit de nouveau, et ensuite, tous les deux ou trois jours, les vomissements reparaissaient. Tout d'abord on voyait qu'ils ne survenaient qu'une demi-heure ou même un peu plus tard après l'ingestion de la solution; plus tard cet intervalle commença à diminuer sensiblement, et les vomissements se faisaient huit minutes après. Quelquefois, au lieu d'avoir des vomissements véritables, nous n'avons vu qu'une sorte de régurgitation avec rejet d'une demi-cuillerée à café de mucus. Presque toutes les fois, après l'introduction du liquide, le chien, qui était d'habitude très vif et gai, devenait un peu abattu; on remarquait même une sorte de tendance au sommeil. Une demi-heure après, cet état disparaît.

Trois semaines plus tard, les vomissements ont augmenté de fréquence; ils reparaissaient toutes les cinq ou toutes les deux minutes.

Pendant tout ce temps, la composition normale des excréments ou celle des urines n'a présenté rien d'anormal. Quatre semaines après, le chien présenta de l'inappétence de l'abattement général pendant deux jours.

Six semaines après, le chien rendit avec les selles les proglottis d'un tænia; ces proglottis présentaient des mouvements énergiques. Ils s'étendaient ou se contractaient; mesuraient à peu près 1 centimètre carré à l'état de repos et présentaient un seul orifice génital. C'étaient les proglottis du tænia serrata, ainsi que l'autopsie nous le démontra. A l'ouverture de l'intestin grêle, nous pûmes constater la présence de deux tænias et de nombreux ascarides : ces proglottis se retrouvaient tous les jours suivants dans les selles de l'animal.

L'analyse chimique des masses rendues par les vomissements démontrait constamment la présence du bichlorure d'étain.

L'analyse des urines révélait aussi quelquefois la présence de ce sel, mais nous eûmes des résultats négatifs, et dans les deux dernières semaines nous ne pûmes plus retrouver les traces du bichlorure ingéré. Dans les excréments, la présence du sel était constante. Enfin l'analyse du cerveau, du foie, des reins et des muscles, donna des résultats essentiellement négatifs; nulle part nous ne pûmes retrouver la moindre trace de bichlorure. On procédait à l'analyse absolument de la même façon que dans les cas précédents, et pour nous mieux convaincre de la réalité de ces résultats, nous examinions simultanément les réactions que donnait la présence des moindres traces de ce sel; la différence était toujours extrêmement nette.

Les recherches microscopiques faites sur l'estomac, durci préalablement dans de l'alcool, ont permis de voir que la surface de la muqueuse était recouverte d'une couche de mucus brunâtre sous lequel se trouvait l'épithélium.

On ne constate rien de bien particulier dans les cellules des glandes à pepsine et dans le tissu inter-glandulaire. Les vaisseaux sanguins de la couche sous-muqueuse ainsi que ceux des fibres longitudinales et circulaires sont fortement congestionnés. Mais en faisant des recherches sur l'estomac d'un chien qui n'avait jamais pris d'étain à l'intérieur, nous pûmes nous convaincre que la différence n'était point aussi tranchée que l'on pouvait le supposer de prime abord; peut-être les vaisseaux de la couche musculaire étaient-ils un peu plus congestionnés chez le chien qui avait ingéré de l'étain.

Conclusions.

En somme, nous pouvons conclure, d'après les 21 expériences que nous venons de relater, que :

1° L'étain métallique, chimiquement pur, ainsi que l'étain du commerce, ingérés pendant un temps assez long et à fortes doses, ne produit aucun effet visible sur l'organisme.

L'étain passe dans le canal digestif sans subir de modification ; l'expérience a duré 6 semaines, sur deux chiens qui ont non seulement conservé un bon état général, mais augmenté de poids vers la fin des expériences.

L'étain ne possède pas de propriétés vermifuges. L'un des chiens avait dans son intestin des tænias qu'il n'a jamais rendus durant sa vie, malgré l'ingestion d'étain à hautes doses.

Les observations et les théories publiées sur l'action vermifuge de l'étain, ont trait, sans doute, à des cas où l'expulsion de tænias doit être attribuée à une action purement mécanique, ou au régime et aux remèdes purgatifs qui accompagnaient généralement le traitement par l'étain.

2° Le bichlorure d'étain, employé en injections sous-cutanées et à petites doses, amène tout d'abord une anesthésie locale qui augmente et s'étend lorsqu'on administre des doses plus considérables. Ensuite ce sel peut être ou totalement absorbé sans laisser de traces, ou bien il détermine la formation de petits abcès.

Les effets sont différents lorsqu'on fait des injections avec des solutions plus fortes (0^{gr},10), par exemple. Dans ces cas, on détermine, à l'endroit même de la piqûre, un foyer gangreneux qui s'étend en profondeur et en largeur. *En dedans*, le travail de dégénérescence détruit toute l'épaisseur de la peau, et intéresse même les organes sous-jacents; nous avons pu le voir chez un cochon d'Inde, où toute la partie avoisinante du foie et de l'estomac était détruite.

Mais il est évident que cette action du bichlorure d'étain se réduit, en somme, à ses propriétés caustiques, et ne dépend nullement d'une propriété spéciale.

Injecté en petites doses, le bichlorure ne produit aucune lésion de la peau.

3° Les injections faites dans la cavité péritonéale donnent des résultats dus aussi exclusivement aux propriétés caustiques du sel d'étain. Ainsi, lorsqu'on injectait une petite dose, on provoquait une sorte de péritonite circonscrite autour du lieu d'injection, et le même liquide, injecté à une dose plus élevée, provoquait infailliblement une péritonite générale, ainsi que nous avons pu le voir chez le cobaye n° 3. La dose (0^{gr},02), tout en étant la même que pour les chiens, avait des effets différents, vu la différence de taille de ces animaux.

4° L'introduction immédiate du bichlorure d'étain dans la circulation sanguine peut ne déterminer absolument aucun accident, lorsqu'on l'injecte aux chiens à la dose de 0^{gr},015 à 0^{gr},02; mais déjà à la dose de 0^{gr},05 ce sel détermine rapidement la mort. Par conséquent, en admettant que le poids moyen d'un chien soit de 7 kilogrammes, la dose toxique sera entre 0^{gr},02 à 0^{gr},05. Les expériences ont montré que l'augmentation de cette dose précipite le moment de la mort. En augmentant la dose, nous prenions toujours la même quantité d'eau distillée; nous devons donc admettre que les effets plus considérables étaient dus à une plus grande concentration de la solution. Dans l'un et l'autre cas, les phénomènes observés étaient semblables. De même les résultats des autopsies et des recherches microscopiques faites sur le bulbe étaient presque identiques; aucun fait objectif ne donnait l'explication de la mort.

Par conséquent, l'action du bichlorure d'étain, introduit d'une façon immédiate dans la circulation sanguine, se résume en une lésion du système nerveux central et des muscles, et notamment d'une lésion du bulbe et des diverses parties de l'encéphale.

Cette conclusion s'accorde avec les résultats obtenus par

Orfila pour ses expériences faites sur le proto-chlorure d'étain, lorsqu'il pratiquait l'injection directe de ce sel dans la circulation sanguine.

5° Dans la cavité stomacale, des doses assez considérables, un demi-gramme, par exemple, de bichlorure d'étain, ne produisent aucun effet; en même temps on ne remarque que la coagulation des substances albuminoïdes du mucus contenu dans la cavité buccale. Des doses encore plus fortes, 1 gramme, ingérées pendant un temps assez prolongé, produisent les effets d'une indigestion. On n'observait que des vomissements qui apparaissaient bientôt après l'introduction du liquide et qui cessaient aussitôt. Les autres fonctions étaient absolument normales. L'animal conservait un excellent état général et, par conséquent, on ne pouvait guère conclure à un embarras gastrique; d'ailleurs, l'étude microscopique de l'estomac donna un résultat absolument négatif.

Par conséquent, en considérant l'étain et le bichlorure d'étain au point de vue pharmacologique, nous pouvons dire que ces substances n'ont aucune influence sur l'organisme. Quant aux propriétés toxiques, nous avons vu que le bichlorure d'étain ne les possède qu'après avoir été injecté dans le sang même, et encore à certaines doses. Sous ce rapport, on peut considérer le bichlorure comme un poison, d'après la définition admise aujourd'hui en toxicologie. Cette définition a été proposée par Ph. Falk, et modifiée par Th. Husemann. « Nous appelons, dit l'auteur, poison, toute substance inorganique artificielle ou provenant du règne végétal ou animal, qui altère la santé ou détermine la mort par le fait de la nature chimique de ses parties qui, dans certaines conditions, changent dans un organisme sain la forme et les rapports réciproques des composants organiques des organes, qui sont ainsi détruits ou lésés dans leurs fonctions. » Cette définition, quoique un peu longue, permet d'éliminer du domaine de la toxicologie une foule de substances qui n'ont rien de commun avec les véritables poisons; en outre, elle met en garde contre un grand nombre de substances qui, jusqu'à présent, n'ont pas été envisagées comme telles.

Ainsi, en nous conformant à la définition citée plus haut,

nous dirons que l'étain métallique n'est pas un poison ; que son sel, le bichlorure d'étain, quand il est injecté dans le sang, devient un poison agissant sur le système nerveux central et sur les muscles.

En terminant ce travail, je tiens à témoigner ma profonde reconnaissance à M. Vulpian, qui a bien voulu m'inspirer le sujet, et mettre à ma disposition les matériaux nécessaires. Je saisis aussi cette occasion pour remercier M. Bochefontaine, dont les conseils m'ont été d'une très grande utilité.

III

SUR LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ,

Par MM. **V. HANOT** et **M. SCHACHMANN.**

(PLANCHE I.)

En 1881, l'un de nous publiait dans la *Revue de médecine*, en collaboration avec le docteur A. Chauffard, deux observations de cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré.

Il nous paraît utile de reproduire ici ces deux observations :

OBSERVATION I. — *Mélanodermie, hypertrophie du foie et diabète.*

(Nous devons à l'obligeance de M. Rendu la première partie de cette observation; nous tenons à en reproduire le texte exact et à l'en remercier publiquement.)

Le nommé X..., conducteur d'omnibus, est amené à l'hôpital Tenon, au mois d'août 1880, pour une affection à symptômes obscurs. Cet homme raconte que depuis un mois il est dyspeptique, digérant mal, ayant de la pesanteur d'estomac, une barre abdominale, une sensation habituelle de tension dans la région du foie ; des garde-robes rares, un manque d'appétit presque absolu, avec dégoût pour la viande. Depuis cette période, il a senti ses forces diminuer et a maigri notablement.

Au moment de son entrée, ce qui frappe tout d'abord, c'est la teinte bronzée de sa peau, qui rappelle un peu celle des malades atteints d'impaludisme ancien, avec quelques reflets plombés, analogues à ceux que présentent les argyriques.

Cependant cet homme n'a jamais eu de fièvre intermittente. Il est né

à Merdrignac (Côtes-du-Nord), localité salubre ; il n'a jamais usé de nitrate d'argent.

Cette coloration spéciale aurait pu faire penser à une maladie bronzée ; mais, outre que les muqueuses étaient absolument indemnes de toute pigmentation, les téguments ne présentaient nullement ce mélange de plaques pigmentaires, de taches de vitiligo, qui manquent si rarement dans la maladie d'Addison.

C'était une teinte plombée uniforme, tout à fait terreuse, mais à reflets gris plutôt que bruns, quelque chose, en un mot, de tout à fait caractéristique.

Tous les organes examinés avec soin chez cet homme se montrèrent sains ; poumons et cœur absolument normaux, urines non albumineuses, dents belles, gencives absolument normales.

La localisation anatomique de l'affection paraissait donc concentrée vers le foie ou l'estomac ; or voici ce que révélait l'examen : la région épigastrique était un peu ballonnée, ce qui tenait à des gaz très fréquents au moment de la digestion.

Il n'existait point de dilatation des veines superficielles au niveau du foie, rien qui témoignât d'un trouble de la circulation porte. Il n'existait aucune trace d'ascite.

La rate ne semblait pas grosse et n'était certainement pas douloureuse ; seul, le foie présentait quelques particularités qui permettaient de soupçonner qu'il était malade.

Ainsi, la palpitation un peu brusque de l'hypocondre droit était douloureuse ; en marchant, le malade sentait quelques tiraillements. A la percussion, on sentait l'organe déborder de deux travers de doigt les côtes, quoique sa limite supérieure fût normale ; il nous parut donc que le foie était augmenté de volume.

Mais le diagnostic n'en restait pas moins obscur. Rapprochée de la notion d'une dyspepsie progressivement croissante, avec dégoût de la viande, flatulence, constipation, l'augmentation du volume du foie pouvait s'interpréter de plusieurs façons, et, je dois le dire, aucune de ces interprétations ne satisfaisait absolument l'esprit.

On pouvait se demander d'abord si nous n'étions pas en présence d'un cancer du foie au début ; l'anorexie absolue, l'absence de tuméfaction de la rate, l'amaigrissement et les pertes des forces y faisaient involontairement songer ; mais l'aspect général du malade n'était pas celui d'un cancéreux, il n'y avait point d'ascite, enfin ce qu'on sentait du foie montrait cet organe absolument libre et son bord tranchant tout à fait normal.

L'absence d'ictère, d'antécédents de douleur hépatique, ne permettait pas de songer à une lithias biliaire à forme insolite ; il n'y avait jamais eu de fièvre ni d'accidents pseudo-intermittents. D'autre part, l'état général était trop mauvais pour faire croire à un kyste hyda-

tique simple ; d'ailleurs, il n'y avait réellement pas de voussure dans la région hépatique.

On était donc conduit par exclusion à soupçonner une cirrhose, mais ici encore bien des symptômes manquaient : pas d'hypertrophie de la rate, point d'ascite, aucune dilatation des veines sous-cutanées abdominales, aucune trace de péri-hépatite concomittante. Les urines plaidaient bien en faveur d'une cirrhose ; elles étaient peu abondantes, de couleur foncée, mais ne déposaient pas cependant des urates colorés et des sédiments briquetés, comme dans la cirrhose franche. Enfin les antécédents n'impliquaient guère l'idée de cette maladie ; le malade était un père de famille rangé, de mœurs sobres, n'ayant jamais fait d'excès et ne présentant aucun symptôme d'alcoolisme ou de syphilis.

Malgré cet ensemble de signes peu positifs, ce fut cependant au diagnostic d'une cirrhose que je m'arrêtai, en considérant ce fait comme un exemple de sclérose hépatique inusitée et toute spéciale.

Le traitement que j'instituai fut le suivant : eau de Vichy, pepsine aux repas, boissons amères, macération de quinquina, vin de gentiane pour stimuler l'appétit, aliments azotés, en petite quantité: viande, œufs et lait, peu de farineux et point de substances grasses. Bains sulfureux tous les deux jours pour faire fonctionner la peau.

Sous l'influence de cette médication, un mieux notable se déclara au bout de quelques jours. Le malade perdit le dégoût des aliments et commença à manger avec un certain appétit; toutefois, je dois dire qu'il avait toujours plus soif que faim, circonstance qui ne me frappa pas à ce moment autant qu'elle aurait dû le faire. La peau restait également toujours sèche et terreuse.

Vers la fin de mai, cinq semaines après son entrée, le malade était sensiblement plus fort ; à l'insomnie des premières nuits avait succédé un sommeil régulier ; l'appétit était complètement revenu, et le malade mangeait quatre portions. Cependant il ne reprenait pas beaucoup d'embonpoint, comme on aurait dû s'y attendre. Ses urines étaient toujours riches en matières colorantes, mais pas très abondantes : 1 litre 1/2 à 2 litres par jour environ.

En juin, le malade fut soumis aux amers, au quinquina, au fer, à l'hydrothérapie, le mieux persista et s'accentua si bien qu'il demanda sa sortie.

Il nous revint deux mois après, vers la fin d'août, dans un état très mauvais. Émaciation considérable, voix cassée, peau sèche, terreuse et recouverte d'une sorte de farine ressemblant à la poussière d'urée que l'on voit chez certaines cholériques algides, pouls petit et fréquent, langue sèche, soif vive, inappétence profonde et insomnie, tels étaient les symptômes prédominants alors. Le foie, chose curieuse, paraissait absolument normal, non douloureux, nullement hypertrophié; il n'y avait plus trace de la prétendue cirrhose ; c'est alors que l'idée du dia-

bète traversa mon esprit; séance tenante les urines furent examinées, et l'on y trouva une proportion de sucre considérable, plus de 60 grammes par litre.

Le malade fut soumis, comme la première fois, à la médication alcaline, mais à petite dose; le fond du traitement consista en toniques et excitants diffusibles (quinquina, thé, eau de Spa, alimentation réparatrice). Les urines dosées tous les huit jours montrèrent bientôt que la maladie entrait dans une meilleure phase. Les premières analyses donnaient 4 litres d'urine et 50 grammes de sucre, par conséquent près de 250 grammes de sucre en vingt-quatre heures de temps : quelques semaines plus tard, elles étaient tombées à 2 litres avec 20 grammes de sucre ; mais un symptôme persistant toujours, c'était l'insommie, on dut le combattre avec l'opium à dose progressivement croissante. Le malade arriva à prendre 12 centigrammes d'extrait thébaïque en vingt-quatre heures par pilules de 1 centigramme. C'était pour lui le moyen le plus efficace de diminuer la soif et la quantité de sucre.

L'ergot de seigle fut essayé chez lui dans ce but, mais sans succès.

Le malade resta ainsi dans le service jusqu'en novembre ; son état général n'était pas mauvais, mais les forces ne revenaient pas. Il nous quitta dans les premiers jours de décembre, revint dans les premiers jours de janvier, et quitta de nouveau le service, en apparence dans le même état, mais en réalité beaucoup plus faible. La quantité de sucre que contenaient ses urines variait de 30 à 40 grammes par litre, et la proportion d'urine des vingt-quatre heures s'élevait à 3 ou 4 litres.

Il n'était donc pas douteux que la maladie ne fût entrée déjà dans sa phase consomptive.

X..., entre le 21 mars 1881 à l'hôpital provisoire de la rue des Tournelles (service du Dr Hanot.)

Il est très amaigri; le tégument externe présente sur toute son étendue une coloration bronzée très accusée, analogue à celle qu'on rencontre chez les individus atteints de maladie d'Addison. Légère teinte subictérique des conjonctives.

Le malade se plaint surtout d'une sensation de malaise continu à l'hypocondre droit, qui s'exaspère à la pression de la région.

La matité hépatique s'étend depuis le mamelon jusqu'à quatre travers de doigt en dessous des fausses côtes, au niveau du creux épigastrique, jusqu'à un travers de doigt au-dessous de la dernière côte.

Le ventre n'est pas ballonné ; pas d'ascite, pas de développement des veines sous-cutanées abdominales.

Langue sèche, luisante, rouge vif, pas de vomissements ni de diarrhée. Appétit médiocre. Pas de toux, auscultation des poumons négative. Pas d'hypertrophie du cœur ; pas de souffle, rhytme régulier. Pas d'hypertrophie appréciable de la rate. Pas de céphalalgie ; pas de vertiges, ni de bourdonnements d'oreilles, ni de troubles de la vue.

Sur l'abdomen et sur les cuisses, nombreux furoncles d'une teinte lie de vin, avec quelques points de sphacèle.

Le malade a rendu quatre litres d'urine dans les vingt-quatre heures. Urine jaune foncé, contenant 80 grammes de sucre par litre.

Traitement. — 20 grammes de glycérine, 2 grammes d'extrait de quinquina, 0,05 d'extrait thébaïque, viandes, banyuls et bordeaux.

4 *avril.* — Depuis quelques jours, le malade a perdu l'appétit : le pouls s'est accéléré, la température s'élève progressivement jusqu'à 39°. Sueurs profuses.

Frissonnements successifs. Douleur sous le sein gauche ; à l'auscultation, râles crépitants au sommet du poumon gauche et surtout dans la fosse sus-épineuse.

De 300 grammes, le sucre est descendu à 200 grammes.

Le 11, le même état s'est prolongé jusqu'à aujourd'hui ; souffle tubaire profond dans la fosse sus-épineuse gauche, mêlé aux râles sous-crépitants.

Expectoration muco-purulente assez abondante. Diarrhée. L'appétit est un peu revenu.

Le 18, la diarrhée augmente. L'amaigrissement et l'abattement font des progrès de jour en jour. Au-dessus du sein gauche, anthrax du volume d'une noix, d'une teinte violacée.

Le 22, l'état s'aggrave de plus en plus ; 2 litres d'urine et 25 grammes de sucre par litre. Somnolence continuelle.

Le 23, la moitié antérieure de la langue a un aspect jaunâtre, parcheminé ; l'épiderme est transformé en une coque épaisse, sèche, qui se soulève en gondolant. Le doigt, en pressant sur cette plaque, perçoit une sorte de fluctuation et parfois comme de crépitation gazeuse.

Le 25, prostration. La teinte bronzée semble s'accuser encore. Le malade ne prend plus qu'un peu de vin.

Le 27, même état.

Le 30, coma complet. Mort à 9 heures du soir.

Autopsie. — Pas d'altération de l'encéphale appréciable à l'œil nu. Liquide céphalo-rachidien très peu abondant. Aucune modification macroscopique du plancher du quatrième ventricule. Artères de la base non athéromateuses. Poumon droit congestionné.

Au sommet du poumon gauche, masse caséeuse du volume d'une pomme d'api avec une excavation du volume d'une noisette à son centre. Le reste du lobe supérieur est splénisé, ne crépite plus sous le doigt, et ce tissu mamelonné sur la coupe tombe au fond d'un vase d'eau. Point de granulations grises bien nettes. Le reste de l'organe est congestionné avec nodules confluents gris blanchâtres péribronchiques.

Pas de lésion pleurale.

Le myocarde est flasque, de teinte feuille morte, parsemé de taches brunâtres sur la coupe.

Teinte brunâtre de l'endocarde.

Pas de lésions valvulaires ni aortiques. Pas de caillot dans le ventricule ni dans l'artère pulmonaire.

Les reins ont un poids moyen de 82 grammes; leur capsule s'enlève aisément, et ils présentent sur la coupe une teinte brunâtre piquetée de points noirs plus foncés à la base des pyramides.

La rate, diffluente, couverte de plaques laiteuses, pèse 30 grammes.

Pas de lésions du tube digestif.

Pas d'ascite.

Le foie, très augmenté de volume, pèse 1860 grammes. Sur la convexité, quelques cicatrices linéaires; on en remarque surtout une en V sur le lobe gauche, une en Y sur le lobe droit, et, près de celle-ci, une en forme d'étoile. La partie antérieure du lobe droit présente aussi plusieurs sillons linéaires dont quelques-uns offrent un aspect rayonné.

A la coupe, on trouve le parenchyme hépatique induré, résistant et granuleux. Il présente une teinte générale de vieux cuir, nuancée de plaques brunes, noirâtres ou jaunâtres.

Aucune lésion des capsules surrénales.

Examen histologique du foie. — Sur des coupes examinées avec un faible grossissement (obj. 1 Vérick), on est frappé tout d'abord de l'altération scléreuse profonde du tissu hépatique; on peut dire qu'il existe sur une surface donnée presque autant de tissu fibreux que de tissu glandulaire. Partout on voit de larges travées conjonctives, à contours irréguliers et festonnés, et qui tantôt s'élargissent en forme de plaques, tantôt se prolongent en bandes plus étroites. Toute trace de la disposition réciproque normale des éléments hépatiques a disparu, et ce qui reste de la substance glandulaire constitue des nodules semés dans le stroma conjonctif et aussi dissemblable dans leurs formes que dans leurs dimensions. Les uns sont petits et presque circulaires; les autres sont allongés, sinueux, échancrés par les travées conjonctives qui les pénètrent et les segmentent. La lésion est si avancée, que la lobulation primitive du foie n'est presque plus reconnaissable; les veines sus-hépatiques ne sont plus représentées que par quelques orifices irrégulièrement arrondis et plongés dans le tissu fibreux. Quant aux espaces portes, on les reconnaît facilement aux organes qui les traversent. A ce niveau, on constate une dilatation notable des rameaux de la veine porte et un épaississement très net de la paroi propre des gros conduits biliaires. Mais les artères surtout sont profondément altérées par une endartérite ancienne et presque oblitérante; leur lumière est réduite sur les coupes transversales à une fente étoilée, limitée de toutes parts par un tissu stratifié, vaguement fibrillaire et semé de cellules fusiformes. Ainsi, sclérose ancienne et profonde, occupant à la fois les espaces portes et les régions périphériques et

centrales du lobule, dissociant même celui-ci, mais ne présentant nulle part de disposition annulaire.

Avec un plus fort grossissement, on constate que les cellules hépatiques sont très altérées, graisseuses au centre des îlots qu'elles forment, elles sont à la périphérie chargées de granulations pigmentaires et colorées en brun foncé. En outre, on distingue dans les travées conjonctives un réseau très riche de pseudo-canalicules biliaires, anastomosés entre eux, constitués par de petites cellules cubiques disposées bout à bout, et souvent sans lumière centrale. Enfin, on voit se mélanger avec ces pseudo-canalicules des formations pigmentaires très abondantes, qui, à un plus fort grossissement, paraissent manifestement constituer les derniers restes de cellules hépatiques pigmentées et atrophiées au sein du tissu fibreux qui les entoure.

La partie sécrétante et active de l'organe est donc détruite presque entièrement par un triple travail régressif, de dégénérescence graisseuse, de dégénérescence pigmentaire atrophique, et de transformation pseudo-canaliculaire.

Obs. II. — *Diabète sucré. — Cirrhose hypertrophique du foie, avec pigmentation cutanée et viscérale. — Mort.*

Charles P..., âgé de 37 ans, entre le 24 août 1881, au n° 22 de la salle Saint-Jérôme, dans le service de M. le professeur Jaccoud, que remplaçait alors M. le Dr Hanot. (Observation recueillie par le Dr Chauffard).

Antécédents héréditaires. — Le père du malade est mort de phtisie pulmonaire. — Pas d'autre tare diathésique dans la famille.

Antécédents personnels. — Charles P... n'a jamais eu d'autre maladie que celle qui l'amène actuellement à l'hôpital. C'est un homme sobre, rangé, qui n'a pas eu la syphilis et n'a jamais fait d'excès alcooliques.

Un an avant l'entrée à l'hôpital, dans l'été de 1880, la santé générale commence à s'altérer : des douleurs abdominales, accompagnées de coliques et de diarrhée, se montrent ; l'acuité visuelle diminue ; la soif et la quantité des urines augmentent d'une façon très notable, en même temps que l'amaigrissement et la perte des forces vont croissant.

Depuis le mois de décembre 1880, de la polyphagie est survenue ; puis les facultés génitales, diminuées déjà, disparaissent complètement.

En janvier 1881, ictère léger et de courte durée. L'affaissement est assez prononcé pour forcer le malade à garder le lit, qu'il ne quitte presque plus jusqu'au moment où il se décide à entrer à l'hôpital.

État actuel. — Ce qui frappe tout d'abord, c'est d'une part l'amaigrissement extrême, l'aspect profondément débile et cachectique du

malade; c'est ensuite la teinte grisâtre et légèrement bronzée des téguments, surtout au niveau de la face.

Le malade ne tousse pas, et l'examen minutieux de la poitrine ne fait reconnaître aucune lésion. L'appétit et la soif sont notablement augmentés sans atteindre cependant les proportions extrêmes que l'on observe chez certains diabétiques; 5 à 6 litres de liquide suffisent pour les vingt-quatre heures. Les digestions sont faciles et régulières, mais la diarrhée est habituelle et provoque trois à quatre selles par jour.

Le ventre est peu saillant, indolent, souple; quelques veines sous-cutanées forment réseau dans sa moitié sous-ombilicale. Le foie est très développé, surtout au niveau du lobe gauche; la palpation permet d'en apprécier aisément les contours et de voir que, si sa consistance semble légèrement accrue, l'organe a conservé sa forme générale et son bord inférieur lisse et tranchant. La matité hépatique est de 15 centimètres sur la ligne axillaire. Ces différentes explorations sont du reste douloureuses, et le foie est le siège d'une véritable douleur sourde, soit spontanée, soit provoquée.

La quantité des urines rendues en vingt-quatre heures varie entre 4 et 6 litres, 7 au maximum. Elles n'ont pas la pâleur un peu lactescente qu'ont souvent les urines diabétiques; leur coloration est ambrée, leur densité oscille entre 1,030 et 1,035. Pas d'azoturie; l'urée totale éliminée dans les vingt-quatre heures varie de 40 grammes, chiffre maximum, à 20 grammes au minimum. La quantité de glycose contenue par litre est de 40 à 50 grammes, suivant la quantité d'urine, soit en moyenne 300 grammes par jour.

Traitement. — On met le malade au régime complet, avec pain de gluten, viande rôtie, et 1 litre de vin par jour.

10 *septembre.* — Excoriations balano-préputiales, plaque de lymphangite réticulaire sur le dos de la verge, le pli de l'aine et la paroi abdominale. Disparition rapide de ce léger accident, au moyen de cataplasmes de fécule.

15 *septembre.* — Même état général et local; aucune amélioration; le malade conserve juste assez de force pour se lever un moment chaque jour et faire quelques pas dans la salle. On commence l'emploi de l'extrait de valériane, à la dose de 4, puis de 6 grammes par jour.

25 *septembre.* — L'appétit est depuis quelques jours très diminué, sans qu'il y ait cependant de répugnance pour les aliments, de même pour la soif; le malade ne mange ni ne boit plus que ne fait d'ordinaire un homme de son âge; la diarrhée est moins prononcée, et il n'y a guère qu'une ou deux selles liquides par jour. Les urines sont beaucoup plus rares (de 1,500 à 2,000 gr.), plus foncées; elles contiennent seulement de 15 à 20 grammes d'urée par jour; leur densité moyenne est de 1,035; la quotité de sucre par litre a peu varié (40 gr. par litre); mais, les urines étant beaucoup moins abon-

dantes, la glycosurie est en somme notablement amoindrie. Cependant la faiblesse du malade est encore plus grande et ne lui permet plus de quitter le lit; le sommet des cuisses et les régions sus-malléolaires sont légèrement infiltrés. Suppression de l'extrait de valériane.

10 *octobre*. — Œdème tremblotant et demi-transparent des membres inférieurs, diarrhée, appétit presque nul, asthénie musculaire de plus en plus prononcée. Les urines oscillent entre 790 et 800 grammes par vingt-quatre heures; elles sont brunes, sédimenteuses, et réalisent le type des urines hépatiques.

25 *octobre*. — Persistance de la diarrhée et de l'anorexie. Aux deux sommets de la poitrine, respiration rude, et, çà et là, quelques craquements secs. Léger œdème luisant et blafard des membres inférieurs et de la paroi abdominale; un peu d'ascite. La teinte bronzée des téguments, surtout à la face, est de plus en plus nette et donne au malade un faux air d'Arabe; pas de pigmentation des muqueuses. Les urines, toujours très rares (de 300 à 500 gr.), sont brun foncé et semblent contenir moins de sucre, bien que le dosage exact n'en ait pas été fait à ce moment-là.

10 *novembre*. — L'ascite est plus abondante, sans cependant gêner la respiration. L'asthénie est complète, à peine le malade peut-il se retourner dans son lit; l'alimentation est réduite à du vin, un peu de lait et de viande rôtie. Même état des urines. Au milieu de cette cachexie profonde, les facultés intellectuelles sont pleinement conservées, et le malade réclame chaque jour une ponction abdominale, que son état de marasme empêche de pratiquer.

15 *novembre*. — Mort sans incident nouveau, dans l'état le plus avancé d'émaciation et de marasme.

Autopsie. — Les poumons sont souples, non congestionnés. Ils présentent seulement dans leurs lobes supérieurs quelques nodules pisiformes déjà caséeux et quelques granulations grises sous-pleurales.

Le cœur est normal comme volume, comme aspect, comme appareil valvulaire; quelques plaques laiteuses sous-péricardiques.

La rate est également normale, ainsi que les capsules surrénales, qui sont tout à fait saines.

Les reins sont normaux comme volume et comme poids, un peu résistants à la coupe; leur substance corticale n'est pas atrophiée; sa coloration rappelle celle de la pierre à fusil.

L'estomac est pigmenté dans toute la région de la grosse tubérosité, sans lésions appréciables, du reste, de la muqueuse. Pigmentation ardoisée, bleu noir, de tout le duodénum et de la plus grande partie de l'intestin grêle. Cette coloration se voit par transparence au-dessous de la séreuse viscérale et forme de larges plaques, de dimensions inégales, mais pouvant atteindre jusqu'à 1^{m}50 de long, sur l'iléon et le cæcum.

La muqueuse intestinale est du reste pâle dans toute son étendue, décolorée, mais saine et sans traces d'ulcérations.

Le péritoine pariétal présente lui aussi dans ses régions antéro-latérales de larges plaques ardoisées irrégulières. 5 à 6 litres de liquide ascitique dans la cavité péritonéale.

Perméabilité complète et facile des voies biliaires et pancréatiques.

Le pancréas présente une coloration de chair musculaire; il pèse 115 grammes; sa consistance n'est pas accrue.

Le foie pèse 2550 grammes et mesure 29 centimètres dans son diamètre transversal, et, dans ses diamètres verticaux, 20 centimètres pour le lobe droit, 22 centimètres pour le lobe gauche, 11 centimètres seulement à l'union des deux lobes. La coloration de l'organe est d'un rouge brun uniforme, la surface finement granuleuse, la forme générale aplatie.

A la coupe, consistance notablement accrue, teinte générale d'un brun roux, à granulations lisses et inégales.

Intégrité absolue de l'encéphale et du bulbe.

L'*examen histologique* des coupes du foie méthodiquement durci montre les altérations suivantes :

Avec un faible grossissement (obj. 1 de Vérick), on constate tout d'abord que le parenchyme glandulaire est séparé en territoires inégaux, très variables comme dimensions et comme formes, par des travées fibreuses de tissu de sclérose. De ces travées, les unes sont larges et rubanées, d'autres plus étroites ou plus effilées; elles décrivent, dans leur ensemble, des trajets curvilignes, se rejoignent et s'anastomosent entre elles, formant ainsi une véritable charpente de soutènement. Mais, si elles peuvent différer entre elles par leurs caractères généraux de dimensions ou de formes, elles ont toutes en commun un double attribut, sur lequel nous aurons à revenir, c'est-à-dire la présence, au sein du tissu fibreux, de néo-canalicules biliaires et de dépôts abondants de pigment noir.

Mais aucun des territoires glandulaires que circonscrivent ces bandes scléreuses ne correspond à l'unité anatomique normale et connue du foie, le lobule hépatique; la plupart, en effet, ne constituent qu'une masse homogène, plus ou moins arrondie sur les coupes, mais ne présentant à leur centre aucune trace de veine sus-hépatique, ainsi qu'un examen même superficiel permet de le constater.

Si l'on cherche maintenant à rapprocher la topographie des travées fibreuses de nouvelle formation de la topographie vasculaire normale du foie, c'est-à-dire si l'on cherche à en préciser les rapports avec les rameaux portes et sus-hépatiques, on voit que les canaux et les espaces portes sont tous compris dans des bandes conjonctives, et en général à leur intersection; de même, les veines sus-hépatiques libres sont très rares; presque toutes sont comprises dans du tissu fibreux. Il y a

ainsi, autour des deux systèmes veineux, un double centre très net d'évolution.

Au niveau des canaux portes, notamment, les rameaux de la veine porte sont très dilatés et forment de véritables sinus largement béants, à parois denses et fibreuses. Au même niveau, et sur des coupes perpendiculaires à leur axe, les branches de l'artère hépatique montrent un épaississement notable de leur tunique interne, constitué par des lits superposés et concentriques de cellules fusiformes, et dû à un processus endartéritique chronique.

Quant aux gros canaux biliaires, leur gaine fibreuse est plus que doublée d'épaisseur, et formée par un tissu conjonctif stratifié et lamellaire, qui tranche par sa coloration moins vive sur le tissu de sclérose ambiant. L'épithélium de revêtement ne paraît du reste ni altéré dans sa forme, ni proliféré.

Autour de ces différents organes, le tissu conjonctif est énormément développé et purement fibreux, sans interposition presque de cellules rondes.

Malgré ce remaniement profond du squelette conjonctif de l'organe, les limites du lobule hépatique restent encore reconnaissables, si l'on tient compte de la situation respective des espaces portes. Mais on voit que les bandes cirrhotiques qui partent de ceux-ci ne restent pas périphériques au lobule, elles le pénètrent au contraire et le segmentent par des prolongements variés.

D'autre part, on voit en bien des points, au milieu d'un territoire glandulaire plus ou moins circonscrit par du tissu fibreux, des espaces coupés en travers, les uns tout à fait isolés, d'autres reliés aux bandes périphériques par un ou deux tractus très fins ; d'autres enfin supportés par un gros pédicule fibreux qui, à son extrémité libre, semble s'élargir en tête de serpent.

Les veines sus-hépatiques reconnaissables sont rares, mais paraissent toutes situées dans l'épaisseur des bandes conjonctives.

Il résulte donc de ce qui précède que tous les territoires isolés du parenchyme correspondent à des segments lobulaires, isolés par la combinaison d'un double système de cirrhose, l'un portal, l'autre sus-hépatique.

Dans les différentes zones fibreuses que nous venons de décrire, un grossissement un peu plus fort (obj. 2 de Vérick) permet de distinguer de très nombreux canalicules biliaires de nouvelle formation, disposés en réseaux sinueux et constitués par de petites cellules cubiques disposées bout à bout, ou à deux de front, et vivement colorées par le carmin. En bien des points, ces pseudo-canalicules se continuent, par une série de transformations graduelles, avec les cellules hépatiques proprement dites, et l'on peut voir toutes les formes intermédiaires entre ces deux ordres d'éléments différents.

Que deviennent les cellules hépatiques au milieu de ces lésions si

complexes? Elles ont conservé leur disposition trabéculaire normale, mais elles sont petites, à contours rectilignes et anguleux, comme atrophiées; en outre et surtout, leur protoplasma est chargé de fines granulations pigmentaires, qui masquent en partie le noyau et donnent à la cellule tout entière une coloration d'un brun foncé. En somme, atrophie pigmentaire de l'épithélium hépatique.

Ceci nous amène à parler du pigment qui infiltre tout le tissu de l'organe. Où siège-t-il, où et comment a-t-il pris naissance?

Dans l'intérieur même des lobules, tout d'abord, pigmentation généralisée et intense des cellules glandulaires; puis, en certains points, se détachent de gros blocs noirs, opaques et à contours irréguliers, qui, à un fort grossissement (obj. 4 de Vérick), paraissent formés par des cellules hépatiques plus chargées encore de pigment que leurs voisines, et presque fusionnées, confondues en une masse unique.

Au niveau des bandes fibreuses qui entourent les lobules, en les dissociant en îlots secondaires, la pigmentation n'est plus générale et diffuse; elle subit au contraire une localisation très nette. On voit, au milieu des couches conjonctives colorées en rose vif, se dessiner de riches réseaux anastomotiques et plexiformes, presque noirs à un faible grossissement, brun foncé avec un objectif plus puissant. Ces réseaux, par leur siège, par leurs dimensions, par leur configuration générale, se montrent assez analogues aux réseaux de pseudo-canalicules biliaires que nous avons décrits, auxquels ils sont intimement associés et dus comme eux manifestement à une déviation de la nutrition cellulaire, à une atrophie de l'épithélium hépatique.

Si donc on voulait, un peu schématiquement il est vrai, rétablir la filiation de ces différentes altérations cellulaires, dans l'intérieur comme à la périphérie des lobules, on pourrait les concevoir de la façon suivante : dans un premier temps, la cellule glandulaire proprement dite, l'épithélium hépatique se modifie et semble, par un travail régressif, s'atrophier et se charger de particules pigmentaires. Dans un second degré de la lésion, les cellules périphériques du lobule subissent une double déviation; les unes reviennent à l'état cubique et forment ces réseaux canaliculés et plexiformes, que l'on décrit en général sous le nom de pseudo-canalicules biliaires; les autres s'atrophient de plus en plus, jusqu'à disparaître, ne laissant après elles, comme trace durable de leur existence antérieure, que de fins réseaux constitués uniquement par des particules pigmentaires, véritables corps inertes déposés dans les interstices du tissu de sclérose.

En même temps, et soit par transformation directe, soit par réaction périphérique, un épais tissu fibreux se développe sous la forme que nous avons déjà étudiée; il trouve là de nombreux centres de formation qui viennent s'ajouter aux origines veineuses signalées plus haut.

L'examen histologique des autres organes de notre malade nous a donné les résultats suivants

Dans le pancréas, sclérose considérable, à la fois périlobulaire et surtout périacineuse. Chaque masse glandulaire est dissociée par une série de tractus fibreux, en nodules arrondis et réguliers. Même pigmentation abondante, infiltrée dans ces bandes conjonctives. Quant aux épithéliums de la glande, leur altération cadavérique ne permet pas d'en apprécier nettement l'état.

Le rein paraît à peu près sain; pas de lésions du stroma conjonctif ni des vaisseaux; pas de dilatation des tubes contournés ni de cylindres colloïdes ; l'épithélium est assez mal conservé, mais il ne paraît présenter d'autres lésions qu'une pigmentation diffuse et très fine, qui donne au protoplasma cellulaire une teinte brune uniforme.

Au niveau des plaques ardoisées de l'intestin, le pigment semble siéger, sous forme de très petites granulations, au-dessous de la tunique péritonéale.

On le voit, il s'agissait dans ces deux observations de diabétiques qui avaient présenté pendant la vie un symptôme tout à fait insolite au cours du diabète : nous voulons parler de cette mélanodermie qui s'était développée chez ces deux malades, alors que le diabète existait déjà depuis un temps plus ou moins long, et qui était de tout point comparable à celle qui caractérise la maladie d'Addison. C'était là comme un *diabète bronzé*.

Ce diabète bronzé coexistait avec une hypertrophie considérable du foie, que l'autopsie démontra due à une cirrhose hypertrophique pigmentaire.

En présence de la similitude des deux observations, de l'analogie complète de l'évolution clinique et des constatations anatomiques dans les deux cas, on n'hésita point à établir une relation de cause à effet entre le diabète et les lésions si spéciales du parenchyme hépatique. Mais on pouvait objecter que ces deux faits ne sont point suffisants pour établir l'existence d'une nouvelle variété de cirrhose, *cirrhose pigmentaire diabétique*, d'une nouvelle forme clinique de diabète ou *diabète bronzé*.

Cette objection a perdu aujourd'hui de sa valeur. Cette année, nous avons eu l'occasion d'étudier un fait nouveau, grâce à l'obligeance de M. Lucas-Championnière, tandis que de son côté M. Letulle présentait à la Société médicale des

hôpitaux deux faits absolument semblables à ceux décrits dans le mémoire de 1881.

Voici ces trois observations :

Obs. III. — *Diabète sucré. — Cirrhose hépatique pigmentaire.*

Bég... (F.-E.), 61 ans, journalier, entre dans le service de M. Lucas-Championnière le 1er mai 1885. Il se présente à sa consultation pour une éruption de la jambe droite ressemblant à du purpura, et consistant en ecchymoses larges comme une pièce de 50 centimes, et qui se confondent en plusieurs endroits pour former des plaques plus étendues. Au bout de quelques jours, l'épiderme se soulève au niveau des plaques ecchymotiques, et la peau prend un aspect gangréneux. On examine les urines que réduit fortement la liqueur de Fehling. Le malade est obèse; il ne présentait que peu de symptômes diabétiques; pas de polyphagie; ce n'est que depuis quelques semaines qu'il s'est aperçu qu'il urinait plus fréquemment et que sa soif était augmentée. Il urine environ deux litres dans les vingt-quatre heures.

Le 10 mai, on ouvre un abcès qui s'est formé dans le voisinage de la malléole interne droite.

Le 15 mai, augmentation notable du volume du ventre avec de l'ascite. A partir de ce moment, l'état général, assez satisfaisant jusque-là, se modifie rapidement; l'appétit, déjà bien diminué, disparaît; langue sèche, fièvre assez vive. Le malade urine sous lui; persistance du sucre dans les urines.

Le 21 mai, on ouvre un nouvel abcès dans la région poplitée droite, gonflement œdémateux, rouge, luisant, des téguments des jambes. Teinte subictérique. Hypostase à la partie inférieure des deux poumons.

Mort le 25 mai, à 10 heures du matin. Les deux derniers jours, le malade présentait un délire tranquille. Le traitement antidiabétique avait consisté dans l'usage des alcalins et du bromure de potassium.

Autopsie. — Cadavre assez gras. La peau de la jambe droite est couverte de phlyctènes gangréneuses. Œdème des extrémités inférieures.

Poumon droit non adhérent; un peu de congestion hypostatique à la base. Poumon gauche adhérent au diaphragme, fortement congestionné dans toute sa hauteur. A l'ouverture de l'abdomen, écoulement d'une grande quantité de liquide ascitique, citrin clair.

Foie. C'est un type de cirrhose atrophique; la surface présente une coloration gris ardoisé et est hérissée de saillies jaunâtres. Pas de périhépatite, mais épaississement du ligament falciforme. A la coupe, aspect caractéristique de la cirrhose : îlots jaunâtres faisant une légère saillie, entourés de tractus de tissu grisâtre plus résistant.

Rate pesant 240 grammes; molle.

Estomac vide, rétracté, parois très épaissies; coloration ardoisée de la muqueuse avec piqueté hémorragique sur la grosse tubérosité. Rien de spécial sur l'intestin grêle et le gros intestin.

Pancréas assez dur, peu volumineux.

Reins entourés d'une atmosphère cellulo-adipeuse énorme. Ils sont lisses et volumineux: le rein droit pèse 225 grammes, le gauche 210 grammes; ils se décortiquent aisément. La substance corticale, très développée, est d'apparence normale; coloration pâle du sommet des pyramides. Dépôt abondant de graisse au niveau du hile.

L'urine contenue dans la vessie ne renferme pas de sucre.

Cœur. Les valvules sigmoïdes aortiques sont très athéromateuses; plaques jaunes sur l'aorte.

Cerveau. Adhérences de la dure-mère au crâne. Suffusion séreuse assez prononcée sous l'arachnoïde. Méninges opalescentes, œdémateuses. Athérome considérable de la portion intra-cranienne des carotides et du tronc basilaire.

Examen histologique. — Les fragments de foie ont été durcis dans l'alcool, la gomme et l'alcool absolu, et les coupes colorées au picrocarmin de Ranvier et montées dans la glycérine.

A un grossissement relativement faible (obj. 2 de Vérick), les lobules hépatiques apparaissent enclavés dans des bandes plus ou moins larges de tissu conjonctif fibreux. Celles-ci se développent très accusées autour des veines sus-hépatiques et aussi, quoique à un moindre degré, d'une façon générale dans les espaces portes. Sur des coupes parallèles à la direction des veines sus-hépatiques extralobulaires, celles-ci dilatées notablement sont entourées d'une gaine fibreuse qui, par places, a un diamètre double ou triple de celui du vaisseau lui-même. Cette gaine se prolonge sur les branches intra-lobulaires, et ces différents tractus fibreux, se rejoignant les uns les autres, sectionnent les lobules en masses plus ou moins irrégulières. Sur certains points, les fines bandelettes terminales de tissu conjonctif ainsi constituées se perdent pour ainsi dire dans l'épaisseur du lobule soit en pointe, soit en plaques conjonctives comprenant quelques cellules hépatiques plus ou moins atrophiées.

La sclérose est également très nette au niveau des espaces portes, notablement épaissis, toutefois sans présenter des bandelettes fibreuses aussi larges que celles qui s'observent dans la zone des veines sus-hépatiques.

Les rameaux de la veine porte sont également très dilatés, béants dans leur enveloppe fibreuse. Les coupes transversales des artères hépatiques correspondantes montrent que les parois de ces vaisseaux sont épaissies, surtout la membrane interne qui, par places, est à ce point tuméfiée par les cellules fusiformes de nouvelle formation, que la lumière du vaisseau est complètement oblitérée. Les vaisseaux biliaires

des espaces portes qui se dessinent nettement dans la gangue fibreuse ne sont pas autrement altérés.

Les tractus scléreux de l'espace porte se prolongent dans les fentes d'une part, et d'autre part dans l'intérieur du lobule par bandelettes, qui s'avancent plus ou moins loin, s'arrêtant court au milieu du lobule, ou bien se confondant avec d'autres tractus venus soit d'un espace porte, soit de la zone sus-hépatique.

Sur la plupart des lobules ainsi disloqués, les cellules hépatiques sont représentées par des blocs de substance noirâtre, dont le piqueté tranche très nettement sur le tissu conjonctif coloré par le carmin. Dans le voisinage des lobules où l'infiltration pigmentaire est à son maximum, le tissu scléreux présente lui-même des points noirâtres dus à la présence du même pigment qui infiltre les cellules. Sur quelques lobules ainsi pigmentés, les cellules hépatiques de la portion centrale ont subi la transformation graisseuse.

A un plus fort grossissement (obj. 6 de Vérick), on remarque que la sclérose ne s'arrête pas net aux confins des tractus fibreux examinés à un faible grossissement. A la périphérie des lobules ou des tronçons de lobules, le tissu de nouvelle formation s'infiltre en quelque sorte entre les cellules hépatiques, forme autour de chacune d'elles une gaine plus ou moins épaisse. Tandis que le tissu fibreux va s'épaississant, la cellule hépatique se recoqueville de plus en plus, et bientôt n'est plus réduite qu'à un amas de protoplasma pigmenté sans noyau : ce sont les mêmes amas pigmentaires notés à propos de l'examen à un faible grossissement. Dans ces mêmes points, les cellules hépatiques s'étirant et se plaçant bout à bout constituent des pseudo-canalicules biliaires qui serpentent dans le tissu scléreux. Les cellules qui se transforment ainsi sont moins altérées que les cellules qui restent à l'état de blocs pigmentaires, leurs noyaux ont persisté et, au niveau des néo-canalicules biliaires, ils se détachent nettement colorés par le carmin et entourés d'une légère couche de protoplasma.

Sur quelques coupes, les points pigmentaires notés dans le tissu conjonctif sont plus volumineux; ils forment de véritables amas régulièrement sphériques, et nul doute qu'il ne s'agisse ici d'un capillaire rempli de pigment.

A ce même grossissement, les cellules infiltrées de pigment ne présentent plus la teinte noir foncé qu'elles avaient à un grossissement plus faible, c'est une teinte brunâtre plus accusée du centre de la cellule où, d'ordinaire, on ne trouve plus de noyaux. Cette teinte est due à l'infiltration de la cellule par de très fines granulations pigmentaires imprégnant très régulièrement la masse protoplasmique, toutefois plus condensées au centre ainsi que nous l'avons dit. Nulle part, d'ailleurs, on ne trouve de cristaux d'hématoïdine ni de pigment biliaire.

Au centre des lobules altérés, les cellules hépatiques sont notablement atrophiées, et, quand on les compare aux cellules de la périphérie

non encore enserrées dans le tissu scléreux, elles ont à peine le quart ou le cinquième du volume de ces dernières.

Les canalicules biliaires intra-lobulaires ne présentent pas de lésion appréciable.

Il nous faut noter encore que les coupes traitées suivant la méthode indiquée par Ehrlich n'ont présenté sur aucun point la réaction glycogénique.

Obs. IV. — *Diabète, cirrhose hépatique. — Mélanodermie. — Rétraction des deux aponévroses palmaires. — Cirrhose bi-veineuse pigmentaire. — Pigmentation de la peau, du cœur, des poumons et de la rate* (Letulle).

Le nommé H....., 48 ans, entre, le 13 septembre 1885, salle Saint-Louis, n° 19, dans le service de M. Gallard, que je remplaçais à cette époque. L'aspect de ce malade est des plus remarquables : à part quelques rares poils blancs disséminés dans la barbe, tout le système pileux du malade est d'un noir extrêmement foncé. Bien plus, le fond même des téguments est d'un noir bleuâtre, qui fait penser moins à une cachexie palustre qu'à une maladie d'Addison. D'ailleurs, la face est amaigrie, le malade est d'une faiblesse extrême ; enfin, le segment sous-diaphragmatique du corps est le siège d'un œdème énorme ; l'ascite est considérable et distend les parois abdominales au point d'avoir déterminé de larges vergettures.

Le malade nous raconte sans tarder qu'il est diabétique depuis deux ans seulement, et que le dosage de son sucre a été régulièrement fait tous les deux mois, depuis un an et demi environ. Jamais la quantité n'a dépassé 60 grammes dans les vingt-quatre heures ; et voici deux mois que le sucre a disparu des urines en même temps que l'abdomen se tuméfiait.

Le diagnostic s'imposait donc. D'ailleurs, pour compléter notre examen, nous constatons que la teinte pigmentaire est uniformément étendue à la totalité des téguments ; que les muqueuses accessibles à la vue ne sont point pigmentées ; enfin, qu'il existe au milieu des deux mains une rétraction de l'aponévrose palmaire, datant de quatre ou cinq ans, circonscrite aux tractus fibreux qui correspondent au trajet du tendon fléchisseur de l'annulaire ; cette lésion est symétrique ; aucun traumatisme chronique professionnel ne peut l'expliquer.

L'examen de l'abdomen présente d'insurmontables difficultés ; on constate seulement que, malgré la distension énorme qu'il offre, il n'est pas sensible à la pression. On ne peut déterminer, même approximativement, le volume du foie ou de la rate. On note toutefois que la matité hépatique ne remonte pas au-dessus du 5e cartilage costal droit.

L'urine ne contient ni sucre ni albumine et, jusqu'au dernier jour, elle restera normale.

Le cœur bat sourdement ; il ne semble pas hypertrophié. Les artères périphériques sont un peu épaissies, un peu flexueuses. Les masses musculaires sont très émaciées.

Il s'agissait, en résumé, d'un diabète de date relativement récente, arrivé très vite à une période de consomption avancée. La gravité de la situation s'expliquait aisément par l'état pathologique du foie. Il était logique de penser que nous avions affaire à une cirrhose hépatique. En outre, je ne craignais pas d'annoncer que, selon toute vraisemblance, nous assistions aux dernières phases d'une lésion si remarquablement décrite pour la première fois par MM. Hanot et Chauffard, sous le terme de cirrhose hépatique pigmentaire dans le diabète.

Dès le surlendemain de son entrée, le patient réclamait avec insistance la paractèse de l'abdomen. L'opération fut pratiquée avec toutes les précautions désirables, la situation du sujet nous paraissant éminemment favorable au développement d'une péritonite secondaire à l'évacuation du liquide ; 7 litres d'un liquide jaune, légèrement rougeâtre, sont extraits. Avant la ponction, nous avions eu le soin de prendre la température locale de la paroi abdominale, au milieu de la région hypogastrique, et les chiffres obtenus nous avaient permis d'affirmer la nature subinflammatoire de l'épanchement péritonéal.

La température axillaire étant de.....	37°.8
La température hypogastrique avant l'opération...	36.2
— — après l'opération...	36.0

Cette élévation locale de la température au niveau de l'épanchement abdominal nous obligeait à redoubler de prudence. On sait, depuis les travaux de notre excellent maître, le professeur Peter, que la température normale de la paroi abdominale est de 35° et quelques dixièmes, la température axillaire étant de 37°.

L'observation de notre malade se terminera rapidement. Loin d'être soulagé par la précédente opération, il s'affaissa de plus en plus. Bientôt l'ascite se reproduisant en abondance, l'œdème des membres inférieurs devint considérable. L'oligurie, la constipation, le dégoût profond des aliments, conduisirent rapidement le patient à la mort, qui eut lieu le 21 septembre, cinq jours après une seconde ponction ayant donné encore une fois issue à 9 litres d'un liquide brun rougeâtre, plus foncé et plus trouble que celui de la première opération. La mort arriva au milieu d'un état soporeux qui durait depuis trois jours consécutifs.

Autopsie le 23 septembre 1885. — L'ouverture de l'abdomen donne issue à 7 ou 8 litres d'un liquide brunâtre, chargé de flocons pseudo-membraneux. Il existe une péritonite aiguë généralisée à toute la surface de la séreuse. Au-dessous des fausses membranes qui tapissent

le péritoine pariétal, ainsi que les feuillets viscéraux, on aperçoit par places de larges taches pigmentaires brunâtres.

C'est surtout au niveau du *foie* que cet aspect noirâtre du péritoine est le plus apparent. La glande hépatique pèse 1,720 grammes. Elle a conservé sa forme normale, mais sa couleur est d'un brun roux très remarquable, parsemée par endroits, surtout au niveau du lobe gauche, de larges placards noirs sous-péritonéaux. La surface de l'organe est un peu chagrinée, semée de petites granulations égales, à peine saillantes.

Sur les coupes, la teinte brun roux est plus évidente encore; le foie offre un aspect lobulé à petits grains égaux, de 1 à 2 millimètres de diamètre en moyenne, entourés par une zone de sclérose très manifeste. Toutefois, on peut remarquer, à l'œil nu, que les travées fibreuses qui décomposent ainsi le parenchyme hépatique en îlots, loin d'offrir la teinte grisâtre ou gris rosé habituelle, présentent au contraire un ton brun roux très apparent ; en outre, en de nombreux points, il s'est formé, dans ces travées mêmes, un dépôt de pigment noirâtre dessinant des taches et des lignes sinueuses très appré ciables.

La consistance de la glande est fort augmentée, la cirrhose est donc manifeste; sur la coupe, les granulations ne sont pas saillantes ; il s'agit d'une cirrhose lisse avec gros foie pigmenté.

Les branches de l'artère hépatique sont béantes sur les coupes; les veines sus-hépatiques sont peut-être légèrement dilatées. La veine porte est normale. La vésicule biliaire contient une très faible quantité de liquide à peu près incolore, les canaux biliaires sont perméables jusqu'à l'abouchement du cholédoque dans l'intestin.

Il existe, au niveau de la *rate*,des adhérences celluleuses, anciennes, très vasculaires ; en outre de cette périsplénite adhésive, l'enveloppe de la rate s'est considérablement épaissie en quelques points et a formé des plaques cartilaginiformes. La pulpe splénique est d'un rouge brun foncé, elle est sillonnée par des travées fibro-vasculaires très apparentes. L'organe, dans sa totalité, ne paraît pas amyloïde, mais est certainement sclérosé. En certains points les artérioles très épaissies ont subi la transformation calcaire. Le poids de la rate est de 450 grammes.

Les *reins* sont peu volumineux, un peu congestionnés, très lisses, ne paraissant pas altérés ; l'épaisseur de la substance corticale est de 6 millimètres; leur poids : 160 et 150 grammes.

Le *cœur* un peu dilaté paraît mou. Il existe une symphise cardiaque à peu près générale, de date ancienne. L'épicarde est épaissi, principalement au niveau du ventricule droit. Dans sa portion qui recouvre le centre aponévrotique du diaphragme, le péricarde pariétal est notablement pigmenté.

Les cavités du cœur gauche semblent un peu dilatées, le ventricule

gauche égale 10 millimètres. Valvule mitrale intacte; orifice aortique, légèrement athéromateux.

L'épaisseur du ventricule droit est de 4 millimètres, il n'est pas dilaté ; les orifices du cœur sont sains. Le myocarde offre une teinte jaune brunâtre, feuille morte très marquée. Poids du cœur : 255 grammes.

Les *poumons* sont emphysémateux. Cette altération est surtout apparente au niveau du lobe supérieur gauche. Le lobe inférieur du même poumon est le siège d'une congestion hypostatique très étendue. A droite, au sommet, le parenchyme pulmonaire est carnisé, et le lobe moyen est transformé en une sorte de languette brun rougeâtre qui ne crépite plus et dont les fragments ne surnagent pas.

Les autres organes paraissent sains.

L'examen hystologique a porté sur le foie, la rate, le poumon et le cœur.

Le *foie* est le siège d'une cirrhose très étendue, annulaire, à petits grains inégaux, bi-veineuse, c'est-à-dire portant sur les ramifications de la veine porte et sur les branches de la veine sus-hépatique. Le caractère dominant de cette sclérose diffuse du foie réside dans l'énorme quantité de pigment accumulé au milieu des travées fibreuses et dans l'intérieur des cellules hépatiques. A un faible grossissement, on aperçoit les grands espaces portes considérablement élargis, envoyant tout autour d'eux des travées épaisses également pigmentées, qui cloisonnent le parenchyme et le dissocient en amas pseudo-lobulaires, dont la plupart ne présentent pas à leur centre la lumière d'une veine hépatique.

Tous les espaces portes sont sclérosés, presque toutes les veines sus-hépatiques sont également envahies par tous les processus fibreux et pigmentaires. Souvent un système porte se relie à une veine sus-hépatique par un tractus fibreux très isolé au milieu des lobules hépatiques bouleversés.

Au niveau des espaces portes, les artères hépatiques sont bien visibles et notablement épaissies par endartérite chronique. Les canaux biliaires ne semblent pas altérés ; leur épithélium est bien conservé, et l'infiltration pigmentaire les a respectés.

Quant aux lobules hépatiques dont un certain nombre sont encore assez bien conservés, le travail de sclérose les envahit progressivement à la périphérie ; en même temps, la pigmentation accompagne les travées fibreuses.

Dans les lobules, ou pour mieux dire dans les îlots de parenchyme hépatique isolés par la sclérose, les cellules hépatiques sont encore reconnaissables, mais la plupart sont infiltrées d'une quantité considérable de pigment jaune brun qui cache le noyau et remplace progressivement le protoplasma cellulaire. La disposition trabéculaire est conservée, mais elle paraît irrégulière.

L'atrophie pigmentaire des cellules hépatiques est des plus marquées. On peut suivre sur les figures le processus de pigmentation ;

dans un grand nombre de cellules, le noyau semble refoulé à une extrémité, tandis que les poussières pigmentaires s'accumulent dans le reste de la cellule. Souvent, d'ailleurs, le dépôt de pigment est diffus, plutôt central, et le noyau disparaît.

Les blocs pigmentaires sont de dimensions variables : généralement peu volumineux dans l'intérieur même de la cellule, tant que celle-ci est encore conservée, ils forment dans les espaces conjonctifs, surtout au niveau des travées fibreuses, de petits calculs microscopiques de 1 μ, 2 μ et même 4 μ.

Dans les travées fibreuses, on trouve la disposition en réseaux anastomotiques et plexiformes si bien étudiée par Hanot et Chauffard. On peut même saisir sur le fait la transformation pigmentaire des cellules hépatiques enclavées dans les travées fibreuses.

Le nombre des pseudo-canalicules biliaires est très restreint sur ce foie : la pigmentation y est trop avancée, elle a déterminé l'altération ultime des cellules enclavées dans le tissu fibreux.

Il est bon de noter ici qu'il n'existe pas de dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques. Le processus dominant est la dégénérescence pigmentaire suivie d'atrophie progressive de l'élément.

La *rate* est le siège d'une sclérose diffuse dans laquelle le dépôt de pigment s'est fait également, mais d'une façon moins abondante qu'au niveau du foie.

La capsule épaissie, dont les travées fibreuses ne contiennent presque pas d'éléments cellulaires, montre dans des espaces périfasciculaires des amas de pigment jaune brun pulvérulent, qui ont pris la place des cellules plasmatiques et remplissent les vides.

C'est surtout à la surface, au niveau du feuillet péritonéal, que ces amas pigmentaires sont les plus nombreux.

Le parenchyme montre : 1° une dégénérescence athéromateuse avancée de la plupart des rameaux artériels.

2° Un épaississement notable des travées fibreuses périartérielles et capsulaires.

3° Le dépôt des masses pigmentaires dans la pulpe splénique (de préférence autour des travées fibreuses), mais aussi dans l'épaisseur même des tractus fibreux, corticaux ou artériels.

En aucun point on n'aperçoit de vaisseaux artériels ou capillaires farcis de masses pigmentaires. De toute façon, la quantité de pigment hépatique accumulée dans le tissu splénique est beaucoup trop considérable pour être regardée comme normale. Si la rate détruit, comme on le croit, les globules rouges pour assurer sa réserve de fer nécessaire à l'élaboration de globules jeunes, ici la destruction était énorme et l'hémoglobine dégénérée se réduisait en pigments impropres à la rénovation du sang.

Le *poumon* dans les régions atteintes de carnisation est congestionné, la plupart des branches artérielles sont gorgées de globules

rouges. Il n'y a cependant pas de thrombose proprement dite. Le tissu conjonctif périvasculaire semble épaissi, légèrement sclérosé; de même pour les couches celluleuses péribronchiques.

Les parois alvéolaires sont gorgées de globules rouges et, sur de nombreux points, la cavité alvéolaire montre des éléments cellulaires déformés, granuleux ou chargés de particules noires bien différentes des poussières de pigment hématique que nous allons rencontrer dans le voisinage.

L'anthracose interstitielle, péribronchique et périvasculaire, est très étendue.

Déjà, dans quelques points, au milieu des parois des vaisseaux sanguins, nous trouvons quelques amas pigmentaires absolument identiques aux blocs pigmentaires du foie et de la rate.

Ces petits blocs *jaune brunâtre*, amorphes ici comme dans tous les autres organes, ont gagné en quelques points l'épaisseur des mailles du tissu conjonctif sous-pleural ou péribronchique. En outre, nous avons pu, à mainte reprise, retrouver, jusque dans les parois alvéolaires elles-mêmes, des blocs pigmentaires de volume variable, pouvant atteindre 3 à 6 et 8 μ de diamètre.

Enfin, nous rapportons les dessins d'un alvéole presque complet dans l'épaisseur duquel on peut suivre, pour ainsi dire à la trace, le processus embolique des amas pigmentaires dans les capillaires sanguins du poumon. Ces blocs de matière amorphe se sont immobilisés dans le vaisseau dont la paroi est facilement reconnaissable. Le capillaire est petit; revenu sur lui-même, il mesure à peine 5 μ de diamètre, tandis que les capillaires voisins remplis d'hématies n'ont pas moins de 7 à 9 μ. On voit en un point de ce bloc pigmentaire un calcul plus volumineux que les poussières voisines, plus brillant aussi et irrégulièrement arrondi; il mesure 4 μ environ, tandis que les plus petites hématies voisines ont 6 μ. D'autres embolies pigmentaires capillaires ont été encore observées, mais moins considérables, moins belles que celle-là. Ainsi se trouve démontré le processus embolique, admis théoriquement par Hanot et Chauffard, des pigments partis du foie. Leur passage à travers les capillaires du poumon est facile, car les amas se décomposaient en masses pulvérulentes de 2 à 4 μ. Il est rendu évident par la présence (peu fréquente à la vérité) de granulations pigmentaires dans la cavité des veinules pulmonaires.

Jetée dans le torrent circulatoire artériel, la poussière de pigment a pu aller s'incruster dans tous les organes, notamment peut-être dans la *peau*. Nous aurons à rechercher bientôt si tel est le seul et unique mécanisme de la pigmentation totale de l'organisme dans ces cas de diabète avec cachexie pigmentaire.

Le *cœur*, sur les coupes non colorées, ou faiblement teintées par l'hématoxyline, la safranine et mieux encore peut-être par le bleu de méthylène, montre une *dégénérescence* pigmentaire *extrême* de ses

cellules musculaires. Les granulations jaune brunâtre, accumulées au centre de la presque totalité des cellules myocardiques, se groupent souvent en blocs réfringents absolument comme dans les cellules hépatiques les plus altérées; le noyau disparaît, écrasé par la coque de poussières étrangères qui l'entoure ; la striation transversale s'altère ; la striation longitudinale elle-même s'atténue, et l'on voit souvent, sur les coupes transversales, les cellules myocardiques transformées aux trois quarts en corpuscules pigmentaires.

En outre, dans les espaces conjonctifs interfasciculaires, surtout dans les régions voisines de l'épicarde, il n'est pas rare de rencontrer des blocs jaunes de différents volumes. Ces blocs proviennent-ils d'embolies artérielles ? Se sont-ils formés sur place ? L'examen minutieux des coupes nous permet de conclure que le plus grand nombre, sinon la totalité des amas pigmentaires interfasciculaires, sont *d'origine musculaire*. Là, en effet, aussi bien que dans le foie, mais sans sclérose cardiaque concomitante, un nombre considérable de cellules musculaires ont été surchargées de pigment jaune brun. A un moment donné que l'on peut observer facilement sur certains faisceaux, le protoplasma central de l'élément se distend outre mesure, surchargé qu'il est par les dépôts successifs de granulations pigmentaires ; la coque musculaire amincie qui le recouvre éclate ; peut-être même le ciment intercellulaire (dont la nutrition est intimement unie au bon fonctionnement des cellules qu'il rattache bout à bout) se désagrège-t-il, effectuant la segmentation des faisceaux musculaires primitifs, selon les raies d'Eberth. Ainsi s'ouvrirait la porte aux agrégats pigmentaires qui tombent dans les espaces lymphatiques. Toujours est-il qu'on peut rencontrer sans peine des amas interfasciculaires se continuant directement avec le centre des cellules musculaires éventrées. Nous concluons donc d'ores et déjà que la cellule musculaire cardiaque (il en était probablement de même pour les fibres musculaires striées des membres et du tronc) a subi les conséquences d'une dégénérescence pigmentaire, due, sans nul doute, aux altérations morbides progressives éprouvées par son hémoglobine de constitution.

Observation V. — *Diabète sucré. — Rétraction des deux aponévroses palmaires. — Cirrhose hypertrophique sans mélanodermie et sans ascite. — Purpura hemorragica. — Glycosurie persistant jusqu'à la mort. — Cirrhose pigmentaire avancée. — Dégénérescence graisseuse d'un grand nombre de cellules hépatiques non pigmentées. — Ilots d'hépatite nodulaire* (Letulle).

Delahoussaye, 60 ans, ouvrier bijoutier, entre à l'Hôtel-Dieu, le 27 octobre 1884, dans le service de M. Moutard-Martin que je remplaçais.

Grand, fortement charpenté, mais considérablement amaigri, ce ma-

lade paraît très âgé. Il n'a jamais eu ni rhumatisme, ni goutte ; pas de syphilis. Cependant, il y a 14 ans, dans une période de temps assez courte, il a perdu toutes ses dents. Depuis quatre ans, une diarrhée habituelle s'est établie. En 1882, eczéma de la totalité de la tête et du cuir chevelu qui persista de longs mois. Otite chronique moyenne droite depuis cette époque.

Voilà un an et demi que l'amaigrissement a commencé et, malgré son poids de 65 kilogrammes, on peut dire que la maigreur du malade est extrême.

Les phénomènes diabétiques proprement dits paraissent avoir commencé, il y a quatre ans, par une polyurie considérable. Le malade se mit à uriner (malgré la diarrhée chronique) 4 à 5 litres par 24 heures; en même temps polyphagie et polydipsie. Le diabète est confirmé par l'examen de l'urine, qui décèle 84 grammes de sucre par litre.

Enfin, il existe une rétraction des aponévroses palmaires, circonscrite à la région des doigts annulaires et dont les détails sont rapportés dans la thèse du Dr Costilhes.

Ce qui donnait à l'observation présente un intérêt très grand, c'est l'existence d'une affection chronique du foie et de la rate. En effet, la palpation de l'abdomen éveillait une sensation douloureuse au niveau du foie; on constate sans peine que la glande hépatique est considérablement augmentée de volume. Elle déborde les fausses côtes de 4 à 5 travers de doigt et la percussion de l'organe sur la ligne mamelonnaire limite 16 à 18 centimètres de matité. La tumeur hépatique est lisse, régulière, donnant l'impression d'un foie induré, ayant conservé sa forme normale. Il n'y a pas d'ascite.

La rate est également volumineuse. Elle mesure 11 à 12 centimètres sur la ligne axillaire, on ne peut la sentir par la palpation qui est douloureuse.

La quantité considérable de sucre perdu, l'azoturie, constatée à plusieurs reprises, nous obligent à soumettre le malade à un régime assez sévère.

Malgré l'usage des toniques, la faiblesse augmente chaque jour. Le 19 novembre, des taches de purpura hemorragica se montrent à la face dorsale des deux mains. Elles persistent au nombre de 18 à 20 pendant une dizaine de jours et s'effacent, suivant leur procédé habituel, par décolorations successives.

A aucun moment nous n'avons pu apercevoir trace de mélanodermie, que nous cherchions cependant avec instance, convaincu que nous étions de l'existence d'une cirrhose diabétique probablement pigmentaire. Nous l'attendîmes en vain, et la fin de notre service de suppléant arriva au 31 décembre sans qu'elle eût apparu.

Nous avions cependant affaire à un grand diabétique, bien épuisé, bien cachectique, perdant chaque jour par les urines une énorme quantité de sucre. La raison de cette absence de coloration pigmentaire des

téguments fit hésiter jusqu'à la fin la précision de notre diagnostic.

L'état général du malade va s'empirant et il meurt le 21 mars.

Je résume l'*autopsie* avec les notes de M. Raymond.

Emphysème pulmonaire, congestion de la base gauche. Au sommet du poumon gauche quelques adhérences anciennes et quelques tubercules pulmonaires disséminés. Le cœur est mou, flasque, sans athérome. L'encéphale est sain. Au niveau de l'occipital, il existe une zone transparente, non ossifiée, correspondant à la fontanelle postérieure.

L'abdomen montre : le péritoine vascularisé, enflammé, contenant 300 grammes d'un liquide brunâtre rempli de flocons fibrineux.

Le foie est énorme : 3,200 grammes, sa surface est mamelonnée, sa coloration d'un brun roux foncé. Sur la coupe, les îlots du parenchyme sont entourés d'une gangue fibreuse infiltrée d'amas brunâtres ; la portion du parenchyme non sclérosée est plus claire et fait saillie sur la coupe sous forme de grains jaune brun de volume inégal.

La rate (600 gr.) est sclérosée.

Le rein gauche est mou, congestionné ; sa capsule se décortique facilement. Le rein droit, également congestionné, présente en outre à sa surface quelques petites ecchymoses disséminées.

Le pancréas (195 gr.) offre une coloration noir bleuâtre nullement cadavérique, dessinant des lignes sinueuses qui semblent circonscrire les lobules de la glande dans toute son épaisseur. Sa consistance est très augmentée : la sclérose y est évidente. Sur quelques points, on aperçoit des îlots d'un jaune brunâtre foncé qui tranchent sur la coloration des parties voisines.

Par suite de circonstances qu'il est inutile de raconter ici, j'eus l'occasion d'examiner, au laboratoire de mon excellent maître M. le professeur Cornil, le foie de ce malade, que j'avais été le premier à observer l'année dernière à l'Hôtel-Dieu. Mon ami et collègue, le Dr Gombault me le confia, et je pus m'assurer que les lésions histologiques étaient absolument comparables à celles de mon premier malade ; même sclérose diffuse périporte et aussi péri-sus-hépatique : même artérite chronique généralisée à tous les espaces périlobulaires ; même segmentation du parenchyme en pseudo-lobules, mêmes infiltrations de pigment jaune brun non seulement dans les travées fibreuses, mais encore dans les parois vasculaires et dans les trabécules de cellules hépatiques.

De plus, ici, un certain nombre de cellules hépatiques ont subi la dégénérescence graisseuse ; elles sont facilement reconnaissables à leurs blocs réfringents formés par des matières grasses qui les distendent. Les îlots graisseux sont généralement distincts des îlots pigmentés avec lesquels on ne peut pas les confondre.

En outre, le bouleversement auquel les trabécules hépatiques sont soumises dans toutes les cirrhoses est encore très évident ici. L'aligne-

ment des cellules hépatiques dans les travées fibreuses sous forme de pseudo-canalicules biliaires est encore manifeste sur beaucoup de travées fibreuses.

Bien plus, on peut observer sur le fait la dégénérescence pigmentaire des cellules jeunes des pseudo-canalicules périlobulaires. A côté de travées fibreuses gorgées de sillons pigmentaires disposés exactement dans l'alignement des cellules hépatiques voisines encore reconnaissables, il n'est pas rare d'apercevoir une ou deux colonnettes de petites cellules vivement colorées par le carmin, irrégulièrement tassées dans les tubes de nouvelle formation et commençant à être envahies par la surcharge pigmentaire.

Dans les îlots du parenchyme, même les plus pigmentés, on aperçoit souvent des dispositions nodulaires dans lesquelles les cellules hépatiques se sont rangées en cercle autour d'un bloc de pigment biliaire jaune clair, arrondi, ayant de 15 à 20 μ de diamètre. Ces petits calculs biliaires, microscopiques, sont surtout nombreux dans les lobules les plus pigmentés, c'est-à-dire dans les cellules hépatiques les plus compromises par le dépôt pigmentaire. Nous n'y avons pas rencontré d'adénomes.

Ce qui caractérise donc essentiellement la lésion hépatique dans le diabète bronzé, c'est la pigmentation brunâtre de la cellule et l'existence d'une cirrhose où le tissu conjonctif se pigmente lui-même.

Jusqu'ici, la pigmentation noire des cellules hépatiques a surtout été étudiée dans l'impaludisme chronique. « Dans la fièvre intermittente chronique avec cachexie, disent Cornil et Ranvier, lorsque la rate, tuméfiée et indurée, est atteinte de splénite interstitielle, lorsque les globules blancs contenus dans les lacunes du tissu splénique se chargent de granulations pigmentaires noires (mélanémie), le sang de la veine porte contient une grande quantité de ces mêmes cellules lymphatiques pigmentées. La paroi des petites veines portales interlobulaires ne tarde pas à présenter aussi du pigment noir dans les éléments cellulaires et des cellules lymphatiques pigmentées sortent des vaisseaux et s'infiltrent dans le tissu conjonctif qui entoure les tissus interlobulaires, aussi bien que le long des capillaires de l'îlot. Aussi, dans ces cas, trouve-t-on presque toujours un épaississement du tissu conjonctif interlobulaire enflammé et infiltré de cellules lymphatiques, dont quelques-unes sont remplies de pigment.

C'est là une des variétés de la cirrhose ou inflammation chronique avec épaississement du tissu conjonctif du foie. »

MM. Cornil et Ranvier ajoutent plus loin : « On trouve quelquefois dans la cirrhose des parties colorées en noir. Il faut toujours se défier des altérations cadavériques dans lesquelles le pigment rouge se transforme assez facilement en pigment noir après la mort, et, dans la décomposition cadavérique, certaines parties, la surface surtout, prennent une teinte ardoisée ou grisâtre. Mais, lorsque l'autopsie est pratiquée en hiver, 24 heures après la mort, lorsqu'il n'y a pas de signes de décomposition cadavérique visibles, on peut tenir compte du pigment noir qu'on rencontre. C'est dans ces conditions que plusieurs anatomistes ont mentionné et que nous avons vu également du pigment noir, soit dans le tissu conjonctif, soit dans les cellules hépatiques elles-mêmes, que les sujets aient été atteints ou non de fièvre intermittente pendant la vie. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, le pigment, dans l'impaludisme chronique, se trouve surtout dans les globules blancs du sang et dans le tissu conjonctif plus ou moins abondant qui entoure les vaisseaux. »

Enfin, on trouve encore dans le même Traité le passage suivant : « Nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs pièces de cirrhose provenant d'enfants atteints de cachexie palustre, morts dans le service du docteur Obedenaro, à Bucharest et chez lesquels l'alcoolisme ne pouvait être soupçonné. Nous avons constaté le transport par les veines portes de leucocytes imprégnés de pigment noir, la diapédèse de ces cellules dans le tissu conjonctif périportal et l'épaississement de ce tissu conjonctif, et en même temps la pigmentation noire des cellules hépatiques. Dans ces dernières années, Kelsch et Kiener ont étudié l'intoxication paludique dans les hôpitaux d'Algérie. Ils ont constaté dans le foie d'individus morts de fièvre pernicieuse que, non seulement les vaisseaux portes et les capillaires des îlots charriaient des globules blancs pigmentés, mais que les cellules endothéliales de ces vaisseaux contenaient aussi du pigment noir. Chez les malades qui succombent à la suite de fièvres intermittentes de longue durée ou avec la cachexie palustre, ces auteurs ont vu les

différentes formes de la cirrhose, généralement avec une hypertrophie du foie, avec des lobules affectés d'hépatite parenchymateuse nodulaire, avec des noyaux d'adénome en même temps qu'avec la pigmentation plus ou moins marquée du tissu conjonctif de nouvelle formation et des cellules hépatiques. »

Ziegler (*Traité d'Anatomie pathologique générale et spéciale*, Téna, 1884) décrit une pigmentation du foie plus banale que la précédente et dont il explique ainsi le mode de formation. Il fait remarquer que, tandis que la pression sanguine de la veine porte intra-hépatique est très basse, le réseau capillaire de l'organe est excessivement développé. La circulation s'y fait donc très lentement, d'où l'extrême facilité avec laquelle on voit s'arrêter dans ce réseau les corps étrangers qui ont pénétré soit dans la circulation générale, soit dans la circulation porte. Lorsque le sang contient de nombreux débris de globules rouges, ceux-ci commencent par s'accumuler dans les capillaires du tissu conjonctif périportal et de la région périphérique des acini (domaine de la veine porte); plus tard ils traversent en majeure partie les capillaires pour se déposer dans le tissu conjonctif périportal et dans les cellules hépatiques de la périphérie des lobules. La quantité de ce pigment peut être assez considérable pour combler complétement les territoires infiltrés dont l'aspect varie suivant la couleur du pigment lui-même : jaune, rouge, brun et même noir. Le dépôt se faisant surtout dans le domaine de la veine porte, la pigmentation de la périphérie contraste notablement avec la pâleur du centre du lobule.

Parlant plus loin des rapports intimes qui existent entre le sang et le parenchyme hépatique auquel il fournit les éléments nécessaires à ses diverses fonctions, le même auteur ajoute : « Il y a des cas où presque toutes les cellules hépatiques sont remplies de granulations pigmentaires, jaunes, orangées ou brunes et qui contiennent du fer. On ne peut expliquer cette pigmentation que par le fait d'une profonde altération sanguine et par l'impossibilité dans laquelle se trouve le foie d'élaborer tout le pigment venu du sang. »

Enfin, au chapitre qui traite des troubles circulatoires du foie, Ziegler décrit une autre forme de pigmentation de cet organe, consécutive aux maladies cardio-pulmonaires : « Au microscope, on constate une dilatation considérable des veines centrales et des capillaires avoisinants et, plus tard, des capillaires de tout le lobule. Les travées cellulaires sont diminuées de volume, les cellules infiltrées de pigment; plus tard, ces cellules sont atrophiées et finissent par disparaître. On ne voit plus alors que les capillaires dilatés, gorgés de sang, séparés de-ci, de-là, par des dépôts pigmentaires, seuls vestiges des cellules. »

Dans toutes les observations qui ont été rappelées plus haut il n'est nullement question d'impaludisme. Ziegler s'étend, il est vrai, assez longuement sur la pigmentation des cellules hépatique; mais parmi les causes qui peuvent la produire, il n'accuse nettement que la stagnation du sang dans le lobule hépatique consécutivement à des affections du cœur ou des poumons.

La lecture attentive de nos observations montre qu'on ne saurait admettre l'existence de semblables affections et, d'ailleurs, il est facile de voir sur les coupes que la stagnation sanguine fait complètement défaut. D'autre part, nous ne nous arrêterons même pas à l'hypothèse d'une altération cadavérique : les autopsies avaient été faites dans de telles conditions, les précautions prises avaient été telles, que cette interprétation est ici complètement inadmissible. Enfin nous rappellerons que dans tous ces cas, rien n'autorise à admettre l'existence d'une maladie d'Addison : disons encore que plusieurs de ces malades n'étaient nullement alcooliques.

Nous sommes donc bien en droit de ne rattacher qu'au diabète la cirrhose pigmentaire et la pigmentation du foie et des autres organes, particulièrement celle de la peau, cette mélanodermie si importante au point de vue clinique.

Maintenant, quelle est la part qui revient au foie dans cette pigmentation qui peut se produire non seulement sur toute l'étendue du derme, mais encore dans la plupart des viscères?

Les auteurs du mémoire de 1881 plaçaient au premier plan

un trouble nutritif de la cellule hépatique déterminé par trois influences successives et surajoutées : d'une part, la lésion préalable déterminante de l'hyperglycémie ; d'autre part l'adultération du sang et le vice d'irrigation succédant à l'artérite diabétique, ces troubles nutritifs se manifestaient, dans certains cas, par une *hypergenèse pigmentaire*, prenant en clinique une importance égale à celui de la glycosurie. Le pigment en excès, résorbé par les capillaires, diffusait dans l'organisme tout entier.

Évidemment, une grosse objection se présentait tout d'abord et que l'étude des deux premières observations n'avait pu réduire à néant. Ce pigment rencontré dans le foie, le pancréas, la peau, n'émanait-il que du foie, ou bien fallait-il supposer qu'en vertu d'un trouble général de la nutrition, la pigmentation se faisait en même temps dans tous les organes, le foie ne se pigmentant que pour son compte et sans influencer en rien la pigmentation des autres parties ?

L'observation que nous avons recueillie cette année nous avait paru devoir peser d'un certain poids dans cette discussion pathogénique et nous allions la publier à ce point de vue, lorsque M. Letulle présenta à la Société des hôpitaux les observations relatées plus haut, et se prononça en faveur d'une dégénérescence pigmentaire de l'hémoglobine partout où elle existe, sous l'influence primordiale de l'hyperglycémie. L'adultération de l'hémoglobine expliquerait ainsi sans difficulté la diminution bien établie de la consommation d'oxygène, et le retard des combustions organiques. Ainsi serait démontrée expérimentalement, pour ainsi dire, la raison pour laquelle l'oxygène, selon l'expression de M. le professeur Bouchard, pénètre plus difficilement les tissus chez les diabétiques.

Voici, d'ailleurs, par quelle argumentation serrée M. Letulle défend son opinion :

« Sans doute, l'idée émise par Hanot et Chauffard de la diffusion du pigment hépatique résorbé par les capillaires sanguin est extrêmement ingénieuse et j'étais tenté de m'y rallier complètement, lorsque j'observai, dans les parois d'une alvéole pulmonaire, un capillaire sanguin gorgé d'amas pigmentaires absolument identiques à ceux que nous

avons décrits dans les travées fibreuses du foie. De là, à passer dans la grande circulation artérielle, il n'y aurait plus aucune difficulté. Toutefois, il est bon de noter que ces embolies capillaires du poumon m'ont paru bien rares et que de tous les organes examinés, c'est sans contredit le poumon qui était le moins chargé de pigment interstitiel. Dans ce cas, il est loisible d'admettre que le pigment hépatique a été résorbé sous forme de poussières encore impalpables, semblables à celles que, dans les examens histologiques, on observe dans les cellules hépatiques, au début de leur infiltration pigmentaire, alors que le noyau peut encore être bien vivement coloré par l'hématoxyline.

« La théorie de l'hypergenèse pigmentaire par fonction exagérée de la cellule hépatique proposée par nos éminents collègues, pour expliquer et la marche des symptômes et l'énorme quantité de pigments accumulés dans l'organisme, ne me paraît pas répondre complètement, dans mes deux observations du moins, à l'impression que laisse l'examen de l'organe ainsi altéré.

« Qu'on se reporte à la description des lésions hépatiques données plus haut, on verra le foie envahi par un processus de sclérose diffuse, découpant par petits anneaux assez réguliers, pseudo-lobulaires, le parenchyme hépatique; on reconnaîtra que partout où la sclérose entame les trabécules, les cellules subissent l'altération pigmentaire. Je n'ai pas à essayer ici de résoudre le difficile problème de la simultanéité de la succession de la sclérose et des lésions cellulaires pigmentaires. Je me contenterai de noter les détails suivants : dès que l'infiltration de la cellule hépatique par le pigment devient notable, le noyau disparaît, le protoplasma s'atrophie, la cellule perd sa forme; c'est un corps étranger, et cela est aussi vrai pour les travées cellulaires adjacentes aux bandes de sclérose que pour les îlots parenchymateux encore indemnes, où les éléments cellulaires se colorent vivement, en restant groupés en trabécules à peu près normales.

« Les amas pigmentaires les plus épais semblent généralement correspondre aux travées d'intersection, aux carrefours scléreux qui ont cloisonné les anciens lobules hépatiques; de

plus, les cellules hépatiques paraissent faire les frais de la formation des dépôts pigmentaires dans le tissu de cirrhose.

« On arrive donc à songer bien plutôt à une *dégénérescence* qu'à une *hypergénèse* pigmentaire des cellules hépatiques. Or, la dégénérescence progressive des éléments nobles du foie expliquera bien la surcharge pigmentaire de l'organe et même quelques rares embolies capillaires pulmonaires, et au besoin secondairement les embolies périphériques ; elle ne saurait rendre compte de la riche mélanose généralisée à la presque totalité des organes observés.

« Il faudra, par conséquent, chercher ailleurs les conditions de la genèse de ce pigment infiltré dans la plupart des tissus, ou même dans un certain nombre d'appareils spéciaux. C'est pourquoi l'examen du cœur que nous avons rapporté précédemment en détail, acquiert une réelle valeur et une importance pathologique considérable. Par une inadvertance regrettable, les muscles des membres et du tronc ont échappé à notre examen.

« L'étude des faisceaux musculaires du cœur est fertile en renseignements. Elle nous montre la cellule musculaire (si riche à l'état normale en hémoglobine) s'infiltrant peu à peu de pigment hématique au pourtour de son noyau central. Bientôt le protoplasma est débordé, les fibrilles musculaires s'écrasent, refoulées à la périphérie ; souvent même on aperçoit, en pleine masse musculaire, un véritable calcul. Bref, à un moment donné, le fuseau de pigment solidifié qu'infiltre le muscle, rompt la mince couche qui le retenait encore et tombe dans les espaces lymphatiques périfasciculaires.

« Peut-on parler ici d'hypergenèse pigmentaire ? et pourtant le processus est bien le même : dans le cœur comme dans le foie, les lésions sont disséminées ; la plupart des cellules musculaires sont surchargées de pigment. Il est bon de noter que les amas de blocs pigmentaires, d'un brun jaunâtre, se déposent surtout dans les régions les moins bien irriguées : ainsi, à la surface du cœur, au-dessous de l'épicarde, où l'on rencontre souvent, à l'état normal, des cellules musculaires isolées ou groupées en petit nombre.

« Serait-il logique d'accepter l'atrophie, la dégénérescence

pigmentaire des cellules musculaires du cœur, et de croire à l'hypergenèse pigmentaire des cellules hépatiques? Pour moi, il n'y a pas de différence originelle entre ces deux lésions identiques par la forme, et je ne crois pas qu'on puisse admettre que ces lésions musculaires du cœur résultent d'une mélanémie d'origine hépatique. Il est plus rationnel d'accepter que l'hémoglobine musculaire subit une dégénérescence pigmentaire de l'*hémoglobine hépatique*, le tout se produisant sous une même influence. »

M. Letulle rappelle d'ailleurs que dans la pulpe splénique principalement, surtout au niveau des travées fibreuses épaissies, on trouve des blocs abondants de pigment accumulé, sans traces évidentes d'embolies pigmentaires; que les globules rouges ont subi des altérations régressives et que l'hémoglobine détruite s'est infiltrée dans les mailles du tissu lymphatique. Il rappelle aussi que M. Luys a décrit, dans la région diabétique du quatrième ventricule, un épaississement et une infiltration des capillaires par des granulations rougeâtres et jaunâtres, et avance que dans certaines formes chroniques très avancées, les parois des vaisseaux seraient également infiltrées de matière colorante d'origine hématique.

Tout cela est parfaitement déduit et nous n'avons qu'à nous incliner. Mais, enfin, reste notre observation de cette année; reste aussi la deuxième observatien de M. Letulle. Dans ces deux cas, la pigmentation est exclusivement ou presque exclusivement hépatique; nous ajouterons que dans les autres observations la pigmentation était plus accusée dans le foie que dans les autres viscères. Si donc on admet (et cette hypothèse est peut-être plus facile à défendre que celle admise dans la note de 1881), si donc on admet que la pigmentation est due à l'altération de l'hémoglobine, partout où cette hémoglobine existe, il est au moins indiscutable que la formation du pigment se fait avec le maximum d'activité dans le foie et qu'une partie de l'énorme quantité de pigment qui s'y crée concourt pour une large part et par voie d'embolie à la pigmentation des autres viscères.

La cirrhose pigmentaire reste donc un des éléments anatomo-pathologiques les plus considérables dans le processus

si complexe et encore insuffisamment déterminé du *diabète bronzé*.

Nous avons encore eu cette année l'occasion d'examiner une cirrhose hypertrophique recueillie à l'autopsie d'une femme diabétique, du service du docteur Troisier. La cirrhose était exclusivement péri-sushépatique comme dans un cas publié par l'un de nous en 1877 [« Des différentes formes de cirrhose du foie », par V. Hanot (*Arch. générales de méd.*, oct. 1877)]. Dans ce travail, la cirrhose diabétique était opposée à la cirrhose alcoolique, en tant que la première semblait se développer de préférence autour de la veine sus-hépatique, tandis que la seconde émanait de l'espace porte; le sucre contenu en excès dans les veines sus-hépatiques agissait sur la paroi de ces veines et le tissu conjonctif avoisinant comme l'alcool sur les veines des espaces portes.

Voici ce qui était écrit à ce sujet dans ce mémoire :

« J'ai rencontré un foie cirrhosé à l'autopsie d'une femme diabétique qui avait succombé dans le service de mon cher maître, le professeur Lasègue : il s'agissait d'une cirrhose intralobulaire parfaitement caractérisée. La fera-t-on dériver d'une congestion consécutive à l'affection chronique des poumons : on n'y est guère autorisé par ce qui se passe habituellement dans les circonstances analogues. D'autre part, l'histoire de la malade apprend que, dans les derniers jours de la vie, il se produisit un notable ralentissement de la circulation veineuse; mais il est peu plausible qu'un si court espace de temps ait suffi au développement de cette cirrhose intralobulaire. Aussi je me suis demandé si cette cirrhose ne relevait pas encore de la loi générale indiquée plus haut. Dans le diabète, le sang de la veine intralobulaire contient une bien plus grande quantité de sucre hépatique qu'à l'état normal; or, il ne serait pas impossible que ce sucre en excès jouât, à l'égard des parois de la veine intralobulaire, le rôle joué par l'alcool ou le pigment sanguin à l'égard des radicules de la veine porte dans la cirrhose veineuse périlobulaire. Ce n'est là qu'une pure et simple hypothèse, que je ne hasarde que sous bénéfice d'inventaire; d'ailleurs, cette manière de voir fût-elle justifiée,

par les observations ultérieures, n'apporterait aucun élément nouveau à la pathogénie du diabète, puisque ce ne serait là qu'une conséquence banale de la maladie. Toutefois cette observation m'a paru intéressante au point de vue de la théorie du développement des cirrhoses : je la publie donc ici. »

Observation VI. — X..., âgée de 59 ans, entrée le 2 décembre 1876, à l'hôpital de la Pitié (service du professeur Lasègue), morte le 3 janvier 1877.

La santé de cette femme avait été parfaite jusqu'au commencement de l'année 1876. La malade remarqua alors qu'elle maigrissait, perdait ses forces; elle était en proie à une soif ardente qui l'obligeait de se lever plusieurs fois la nuit pour boire. Les premières médications ayant été infructueuses, on consulta un charlatan uroscopiste qui, toutefois, reconnut la présence du sucre dans l'urine. Les nouvelles prescriptions ne furent pas non plus très heureuses : l'état général s'aggravait de plus en plus. Pendant l'hiver de 1876, une toux survint qui résista à divers traitements; l'expectoration devint bientôt abondante, composée, au dire de la malade, de crachats épais et verdâtres. A plusieurs reprises, hémoptysies abondantes. Au commencement du mois de décembre 1876, la malade, à bout de forces, se décide à entrer à l'hôpital.

A son entrée dans le service, l'amaigrissement est extrême. État fébrile assez accentué, se développant surtout le soir et pendant la nuit avec sueurs profuses; anorexie complète, langue sèche, toux fréquente; expectoration muco-purulente abondante.

Sous la clavicule droite, jusqu'au mamelon, matité absolue; souffle caverneux mélangé de nombreux râles humides à grosses bulles. Dans les fosses sus et sous-épineuses droites, matité; souffle tubaire, râles sous-crépitants. Au sommet du poumon gauche, rien de particulier à noter.

Le cœur paraît indemne. Le foie déborde la dernière fausse côte de quatre travers de doigt, et comble tout le creux épigastrique. Léger œdème périmalléolaire.

La quantité moyenne d'urine rendue en vingt-quatre heures est d'environ 1,200 grammes; cette urine contient 12 grammes de sucre par litre. Point d'albumine.

A la fin du mois de décembre, l'état de la malade est à peu près le même. La fièvre vespérale a persisté, la température oscillant entre 38°,5 et 39°. Aux signes stéthoscopiques déjà indiqués plus haut, se sont ajoutés des râles humides assez fins, qui occupent la totalité des deux poumons. Les battements du cœur sont faibles, avec quelques irrégularités par instant; d'ailleurs point de souffle appréciable. L'œdème périmalléolaire a augmenté et a gagné les jambes et les cuisses. L'abdomen est considérablement développé, et on constate la présence dans la cavité péritonéale d'une notable quantité de liquide. Le réseau vei-

neux sous-cutané abdominal est un peu plus accusé qu'à l'ordinaire surtout dans l'hypochondre droit. La tuméfaction hépatique a persisté. Les veines du cou sont turgides. La malade reste dans le décubitus dorsal. Subdélire.

La quantité d'urine, dans les vingt-quatre heures, ne dépasse pas 800 grammes; ce liquide est foncé, riche en sels, et contient en moyenne par litre 8 grammes de sucre et 11 grammes d'urée.

Le 2 janvier, véritable état comateux. Le 3 janvier, mort, dans le coma.

Autopsie. — Les sinus intracrâniens et les veines encéphaliques sont gorgés de sang; les ventricules distendus par une quantité relativement considérable de liquide céphalo-rachidien. Le tissu de l'encéphale est mou, diffluent.

Le lobe supérieur du poumon droit est creusé de nombreuses cavités anfractueuses, communiquant presque toutes les unes avec les autres, circonscrites pour la plupart par une zone de tissu fibreux. Dans la portion de tissu intermédiaire à ces cavités, lobules de pneumonie caséeuse, et granulations tuberculeuses abondantes. Le reste du poumon a une teinte violacée et laisse exsuder sur la coupe une grande quantité de sang noirâtre, épais. Le poumon gauche présente la même congestion intense du sommet à la base.

Dans chacune des cavités pleurales, 2 à 300 grammes de liquide citrin. Volume normal du cœur; point de lésions valvulaires. Le muscle est un peu plus flasque et légèrement décoloré. Les cavités du cœur droit sont presque entièrement remplies par un caillot, en grande partie mollasse et noirâtre, grisâtre et plus résistant dans la portion appliquée contre la paroi de l'organe. Le caillot se prolonge en un cordon grisâtre dans la veine cave supérieure et le tronc brachio-céphalique, dans l'artère pulmonaire, et dans la veine cave inférieure.

Le foie, plus volumineux qu'à l'état normal, pèse 1,900 grammes. Sa surface est mamelonnée, mais bien moins nettement que dans la cirrhose atrophique; le tissu est résistant, légèrement granuleux sur la coupe, et a une teinte chamois. L'examen microscopique est pratiqué après préparation convenable.

La veine intra-lobulaire est notablement dilatée; elle a jusqu'à trois fois le diamètre ordinaire. Sur un certain nombre de préparations, la lumière du vaisseau est en partie comblée par un caillot fibrineux. La veine est entourée d'une gaine fibreuse, d'épaisseur variable, et qui peut avoir jusqu'à $0^{mm},05$ d'épaisseur. Autour de cette gaine fibreuse, sur quelques préparations, zone plus ou moins étendue d'éléments embryonnaires. Les capillaires intralobulaires sont distendus, gorgés d'hématies plus ou moins altérées, et diminuent d'autant les tracés cellulaires.

Le tissu cellulaire périlobulaire n'est pas plus développé qu'à l'état normal, sauf autour de quelques lobules, où il est un peu hyperplasié. Rien d'autre à noter dans les espaces interlobulaires.

Le tronc de la veine porte et ses principales branches d'origine et de subdivision sont remplis, distendus par un caillot noirâtre, d'ailleurs assez cohérent. Même caillot dans la veine cave inférieure.

La rate a environ deux fois le volume ordinaire : son tissu est diffluent.

Le pancréas, très volumineux, a 0,22 de long et pèse 115 grammes; il a la teinte de la vieille cire. Les reins sont volumineux et congestionnés. Quantité notable de sérosité citrine dans la cavité péritonéale.

La distinction établie ici parait difficilement soutenable aujourd'hui que M. Sabourin pose en principe que dans la cirrhose alcoolique le tissu conjonctif de nouvelle formation se développe autour des veines sus-hépatiques, comme autour des veines portes, qu'en un mot, la cirrhose est bi-veineuse. Toutefois, nous ne pouvons nous dispenser de faire remarquer que l'examen attentif de la cirrhose diabétique montre non seulement que la cirrhose sus-hépatique y est beaucoup plus accusée que la cirrhose périportale, mais encore que la cirrhose sus-hépatique peut être seule observée.

Justement, par une coïncidence intéressante, l'un des foies qui ont servi à M. Sabourin pour établir la prépondérance de la cirrhose sus-hépatique est un foie de diabétique.

« La plupart des foies cardiaques peuvent servir à la démonstration; ces faits abondent ; *au milieu de tous les dessins que nous en avons relevés, nous donnons seulement un croquis représentant la coupe d'un foie diabétique* (*il ne faudrait pas conclure de ce fait que tous les foies de diabétiques soient ainsi altérés*). *Nous l'avons choisi comme étant l'un des plus caractéristiques.* » (Sabourin, *Revue de médecine*, 1881.)

Il ne faut pas oublier que l'alcoolisme coïncide souvent avec d'autres états morbides, non seulement le diabète, mais encore, par exemple, les affections du cœur qui sont capables de déterminer à elles seules, par la prédominance de la stase sanguine dans les veines sus-hépatiques, une cirrhose sus-hépatique prédominante (Cornil et Ranvier). En un mot, il se pourrait que la sclérose sus-hépatique, dans la cirrhose alcoolique, trouvât son origine et son explication dans l'existence d'autres éléments morbides : la dyscrasie diabétique est peut-être l'une de ces conditions.

Dans le foie provenant du service du docteur Troisier, la pigmentation brunâtre était à peine ébauchée, appréciable seulement çà et là sur quelques-unes des cellules hépatiques. Faudrait-il admettre que la limitation de la cirrhose autour des veines sus-hépatiques indiquait une période moins avancée du processus et expliquait le moindre degré de la pigmentation ? La filiation précise des diverses altérations apporterait sans doute une vive lumière sur leur réelle pathogénie.

Nous ferons remarquer en dernier lieu que nous n'avons pu déceler, par les moyens convenables, la présence du glycogène dans le foie de l'observation III, tandis que sur le foie provenant du service du docteur Troisier, la réaction caractéristique de la substance glycogène s'observait sur un grand nombre de cellules.

La pigmentation noirâtre ou brunâtre des cellules hépatiques serait-elle donc une des derniers stades de l'altération du foie au cours du diabète; serait-elle l'indice anatomique de cette phase clinique où l'hyperglycémie ne trouve même plus les éléments de sa production; serait-elle aussi la lésion caractéristiqne des diabètes avancés et rapidement mortels?

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE I.

Fig. 1.

1, 1', 1'', veine sus-hépatique.

2, 2', 2'', travées de sclérose péri-sus-hépatique.

3, 3', 4''', fragments de lobules disloqués par la sclérose bi-veineuse, et composés de cellules hépatiques et infiltrées de pigment.

4, 4', 4'', amas de pigment inclus dans le tissu fibreux.

5, amas de pigment dans la coupe d'une veine.

Fig. 2.

1, 1', 1'', Travées de cellules hépatiques, ayant conservé le diamètre ordinaire, infiltrées de pigment brunâtre, surtout au centre où le noyau n'est plus appréciable : ces travées sont enveloppées par les prolongements de la cirrhose.

2, 2', cellules hépatiques atrophiées, presque réduites à un amas de pigment.

3, 3', granulations pigmentaires dans les capillaires.

4, veine sus-hépatique.

IV

LES BACILLES DU ROUGET,

Par le Dr **PAMPOUKIS** (d'Athènes).

(PLANCHE II.)

(Travail du laboratoire de M. le professeur Cornil.)

Après les découvertes et les travaux de Pasteur, l'étude du rouget du porc était destinée à recevoir l'impulsion qui a modifié si profondément la compréhension de toutes les maladies contagieuses.

Dans ce court article, nous ne voulons pas entreprendre l'exposé des symptômes de la maladie qui sont bien connus ; nous nous bornons seulement à rappeler que l'apparition de taches rouges sur la peau, les symptômes des ulcérations intestinales, de l'inflammation du péritoine et du poumon constituent les points essentiels qui servent à déterminer le diagnostic.

Ce que nous voulons surtout étudier ici, est simplement la cause du rouget ; pour la seule raison qu'il s'agit d'une maladie contagieuse, on s'est mis à la recherche d'un micro-organisme.

Klein a fait remarquer, en 1878, la présence de bacilles très gros, aussi longs et aussi gros que les filaments du leptothrix buccalis ; il a dessiné dans son livre intitulé : *Microbes et maladies*[1], des bactéries allongées terminées par des extrémités

[1] Traduction française, 1885.

arrondies qui ressemblent à celles du bacterium termo ; mais ces bacilles paraissent n'être pour rien dans la cause du rouget. En 1882, Detmers en Amérique et Thuillier en France découvraient un microbe rond. En novembre 1883, Pasteur lisait à l'Académie des sciences un mémoire, par lequel il annonçait l'atténuation du virus du rouget du porc par son passage dans l'organisme du lapin ; l'inoculation de la culture du sang des lapins inoculés aux porcs leur donnait une maladie dont ils ne mouraient pas et qui les préservait du rouget ; c'était là la première communication que Pasteur faisait sur l'atténuation des virus par le passage d'une race à une autre ; dans les cultures du sang des lapins, le microbe change un peu d'aspect, devient plus gros que dans le porc et prend la forme d'un 8 de chiffre.

L'année dernière, Klein persistait à dire que la cause de la maladie était due exclusivement à ses bacilles.

Plus récemment, Lœffler et Schütz [1] ont découvert, dans le rouget du porc, des bacilles extrêmement ténus semblables à ceux de la septicémie des souris. Schütz regarde le rouget comme produit par ces bacilles et il a réussi, par l'inoculation de leurs cultures pures, à donner le rouget à des porcs qui en sont morts au bout de trois ou quatre jours.

M. Babes avait observé aussi ces bacilles fins dans une autopsie de porc, atteint de cette maladie, dans la peau, dans le poumon atteint de pneumonie et dans plusieurs organes. Il en avait fait graver, pour la seconde édition du livre de MM. Cornil et Babes, des dessins qui m'ont été communiqués.

M. Roux, chef du laboratoire de M. Pasteur, a bien voulu me remettre à la fin du mois d'octobre 1885 diverses pièces provenant du laboratoire et appartenant à un porc mort du rouget trois jours après avoir été inoculé par une culture virulente. Depuis j'ai fait plusieurs coupes et diverses colorations ; la méthode qui m'a paru réussir le mieux est la suivante :

[1] Travaux du laboratoire de Koch (Gesundheitsamte) ; analyse dans le journal des *Connaissances médicales*, octobre 1885.

Simple coloration.

Mettre les coupes dans la solution de violet 6 B d'Erlich pendant 15-20 heures; puis les passer à l'eau distillée (contenant quelques gouttes de la solution de Gram) et les placer dans la solution de Gram (iode 1, iodure de potassium 2, eau 300 gr.) pendant 7 minutes ; on les décolore d'abord par l'alcool ordinaire pendant 1-2 heures selon l'épaisseur des coupes, puis par l'alcool absolu et l'essence de girofle; on dessèche ensuite la préparation par un courant faible d'air et on la monte dans le baume de Canada dissous dans le xylol ; j'ai cru utile d'insister sur tous ces détails, car la moindre manipulation oubliée ou mal faite pourrait faire échouer la réussite de nos recherches.

Double coloration.

Quant à la double coloration, quoique ayant coloré plusieurs coupes par le picrocarminate d'ammoniaque, cependant je me suis aperçu que je perdais beaucoup de microbes ; voici d'ailleurs comment je procédais : je faisais d'abord la simple coloration et une fois les coupes décolorées par l'alcool absolu, je les plaçais dans un godet contenant soit de l'eau distillée avec quelques gouttes (8-10) de picrocarminate d'ammoniaque où je les laissais pendant 20 heures, soit du picrocarminate d'ammoniaque où je ne les laissais que 2-3 minutes seulement ; après cela, je les passais dans l'alcool ordinaire et absolu et puis je les montais dans le baume dissous dans le xylol.

Dans presque toutes les préparations que M. le professeur Cornil a eu la complaisance de m'aider à examiner, nous avons trouvé des bâtonnets très minces et grêles, semblables à ceux de la septicémie de souris, les plus petits que nous connaissions jusqu'à présent, selon l'expression de M. Cornil; ces bâtonnets étaient contenus presque exclusivement dans les vaisseaux capillaires ou dans d'autres petits vaisseaux distendus par l'inflammation; cependant nous en avons aperçu dans les espaces lymphatiques du tissu conjonctif, et dans les globules blancs et dans quelques cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires atteints de pneumonie.

La figure 1 représente une coupe de la peau. Nous voyons de petits vaisseaux capillaires distendus, remplis par places d'amas de bâtonnets; nous voyons aussi quelques globules blancs, dont un en *d* est non seulement entouré des bâtonnets, mais aussi complètement rempli de ces bâtonnets. En *c*, on voit d'autres leucocytes contenant des granulations colorées qui ne sont autres que des granules de nucléine.

La figure 2 se rapporte à une artériole pleine de bâtonnets agglomérés.

La figure 3 montre une coupe de poumon.

Les cloisons pulmonaires *a* sont décolorées; elles offrent leurs capillaires sinueux, çà et là saillants de chaque côté dans la cavité des alvéoles. Les globules blancs *b* contenus dans les capillaires des alvéoles, renferment tantôt une quantité plus ou moins grande de bâtonnets extrêmement grêles et petits, tantôt seulement de petits grains qui n'ont pas une épaisseur plus grande que les plus petits bâtonnets. Ces grains sont bien distincts des grains de nucléine *c*, car ceux-ci sont gros et exactement sphériques. Les bâtonnets qui circulent librement dans les vaisseaux sont plus longs et nous ont paru moins grêles que ceux qui se trouvent englobés dans les cellules lymphatiques. Aussi est-il probable que les globules blancs qui ont saisi les bacilles, les détruisent et les mangent, ce qui nous expliquerait leur amincissement et leur réduction en des granulations si petites qu'elles paraissent comme une fine poussière. Il y aurait là un phénomène du même ordre que ceux observés par Metschnikoff dans l'absorption des bacilles du charbon par les cellules migratrices de la grenouille.

Dans la figure 4, il s'agit d'une coupe d'un ganglion enflammé et caséeux; nous y voyons une série de vaisseaux capillaires tellement pleins de bâtonnets, que par place on ne peut plus distinguer leur forme isolée.

Sur des coupes faites avec des pièces du laboratoire de M. Cornil, nous avons constaté la présence des mêmes bâtonnets.

Nous avons examiné le poumon et le rein d'un porc atteint de rouget qui étaient conservés dans le laboratoire de M. Cornil qui les tenait de M. Nocard. Nous avons vu sur les coupes

du poumon les vaisseaux capillaires des alvéoles renfermant des bacilles isolés ou en amas et des cellules lymphatiques contenant aussi des bacilles très minces et petits ou des granulations.

Dans le rein, les vaisseaux capillaires des glomérules et les capillaires intertubulaires offraient des amas de bacilles qui les remplissaient par place. Ces bacilles étaient accumulés en paquets et généralement assez longs.

En terminant, nous tenons à remercier M. Cornil qui a bien voulu diriger notre travail et faire les dessins qui y sont annexés; bien que nous regrettions de n'avoir pas pu faire encore les expériences nécessaires pour le compléter, nous avons tout au moins confirmé les recherches récentes concernant la forme et la nature des bactéries du rouget.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE II.

Fig. 1.

Coupe de la peau (grossissement, 800 diamètres).

a, tissu conjonctif du derme.

b, vaisseaux capillaires du derme remplis de petits bâtonnets.

c, granulations et bâtonnets colorés contenus dans les cellules lymphatiques.

d, globule blanc du sang contenant les organismes du rouget.

Fig. 2.

Section d'un artère contenant un amas de bacilles du rouget (grossissement, 800 diamètres).

Fig. 3.

Coupe du poumon montrant :

En *a*, les cloisons pulmonaires avec leurs vaisseaux capillaires;

En *b*, les globules blancs du sang contenus dans les capillaires et renfermant une quantité de petits bâtonnets très grêles ou seulement de petits points colorés comme en *d*.

Le globule blanc *e* contient un grain de nucléine qui reste coloré en bleu.

(Grossissement, 600 diamètres).

Fig. 4.

Coupe d'un ganglion lymphatique montrant les vaisseaux capillaires remplis de bacilles du rouget (grossissement, 600 diamètres).

a, tissu réticulé du ganglion.

b, *b*, vaisse aux capillaires.

Paris. — Société d'Imp. PAUL DUPONT (Cl.) 74.1.96. *Le Gérant :* G. MASSON.

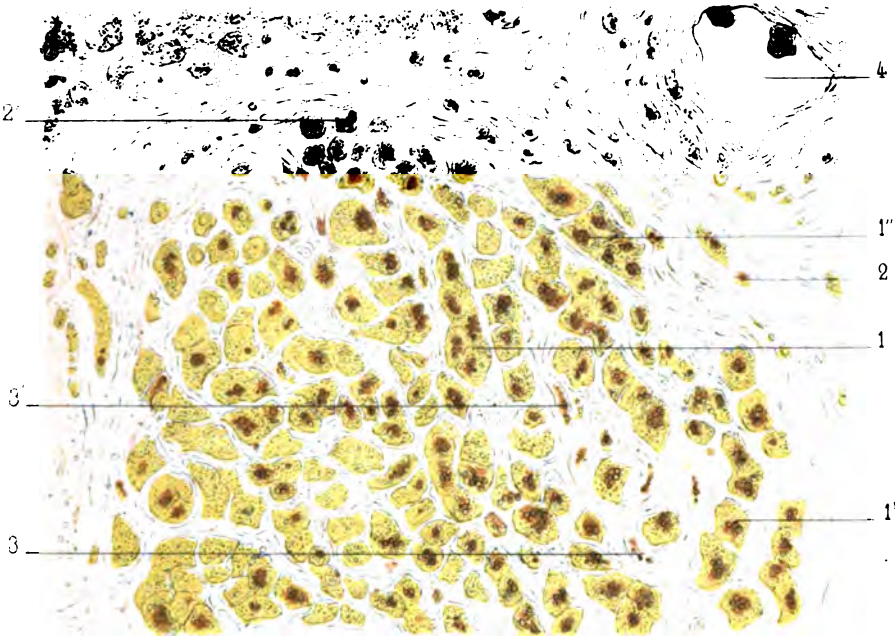


Fig 1

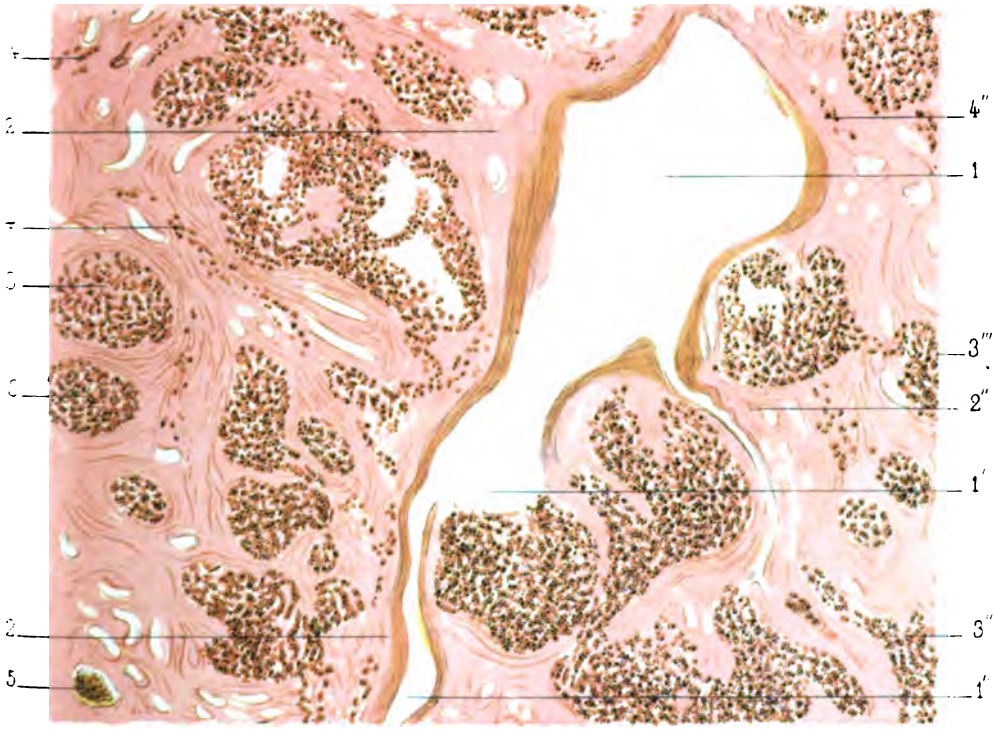


Fig 2

Zarmanski del Imp Lemercier et Cie Paris Nicolet lith.

G. Masson, éditeur

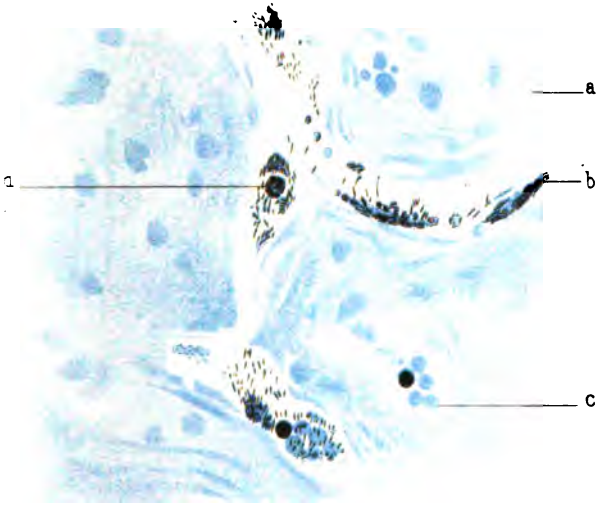


Fig 1.

Fig 2.

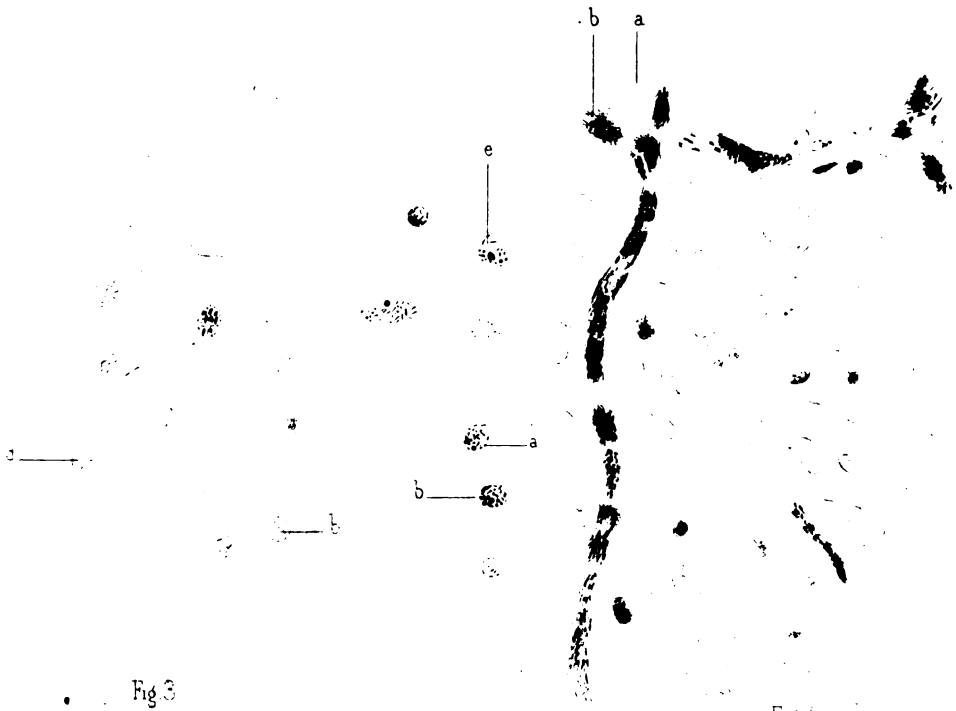


Fig 3

Fig 4.

Cornil del Imp Lemercier et Cie Paris Nicolet lith

G Masson, éditeur

VIN DE CHASSAING — Pepsine et Diastase

Dans son Rapport sur cette préparation (mars 1864), l'Académie de Médecine de Paris a déclaré qu'il n'y avait aucune incompatibilité chimique entre la Pepsine et la Diastase, et que l'association de ces deux ferments digestifs pouvait rendre des services à la Thérapeutique.

Depuis cette époque, le **Vin de Chassaing** a conquis dans l'art de guérir une place importante. La plupart des Médecins l'ont adopté et prescrit spécialement dans le traitement des *Dyspepsies.*

Peut-être, Monsieur le Docteur, avez-vous eu déjà l'occasion d'en prescrire l'emploi? Permettez-moi, dans tous les cas, de le placer sous votre patronage et de vous le recommander dans les cas de : *Dyspepsie, Gastralgie, Vomissements incoercibles, Diarrhée, Alimentation insuffisante, Convalescences, Perte de l'Appétit, des Forces, etc.*

(Dose : un à deux verres à liqueur à chaque repas.)

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

P. S. — *La Pepsine et la Diastase sont préparées par nous à notre usine d'Asnières (Seine)s Nous serions heureux de vous y recevoir, et de vous faire juge des soins que nous apportons à la fabrication de nos produits et des efforts que nous avons faits pour arriver à la bonne préparation des ferments physiologiques.*

Sirop de Falières — Bromure de Potassium

Les Bromures de Potassium du Commerce sont souvent impurs et contiennent jusqu'à 30 et 40 °/₀ de carbonate de potasse, d'iodure de potassium et surtout de chlorure de potassium. L'Académie de Médecine de Paris l'a constaté lorsqu'en 1871 elle a donné, sur le rapport de l'un de ses Membres, M. le professeur Poggiale, son approbation exclusive au mode de préparation et de purification du Bromure de Potassium soumis par M. Falières.

Cette préparation a donc le mérite de vous offrir un Bromure de Potassium absolument pur. Chaque cuillerée à bouche contient 2 grammes de Bromure, une cuillerée à dessert 1 gramme, une cuillerée à café 50 centigrammes.

Vous en obtiendrez de bons résultats partout où l'emploi du Bromure de Potassium est indiqué.

Bromure de Potassium granulé de Falières

Chaque Flacon contient 75 grammes de sel *pur* et est accompagné d'une cuiller-mesure contenant 50 centigrammes. Cette préparation a le double avantage d'être économique et de permettre au malade de faire sa solution au moment du besoin et en se conformant à la prescription de son médecin.

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

Sur votre demande, nous nous empresserons de vous adresser le Rapport de M. Poggiale, soumis à l'Académie de Médecine et approuvé par elle.

Phosphatine Falières

Aliment des plus agréables et pouvant entre les mains des Médecins être un excellent adjuvant de la médication phosphatée. Il vous rendra de bons services :

Chez les enfants, surtout au moment du sevrage ; chez les femmes enceintes ou nourrices ; chez les vieillards et les convalescents.

(Une cuillerée à bouche contient 25 centigr. de Phosphate de chaux pur et ASSIMILABLE).

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES
de
J. P. LAROZE
PHARMACIEN
2. Rue des Lions-Saint-Paul, Paris.

Sirop Laroze
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

Ordonné avec succès depuis 40 ans contre les *Gastrites, Gastralgies Douleurs et Crampes d'Estomac, Digestions lentes*, etc.

Sirop Sédatif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES
au Bromure de Potassium.

Pour combattre avec efficacité, toutes les affections nerveuses, *Épilepsie, Hystérie, Névroses, Agitations, Insomnies* et *Convulsions* des enfants, pendant la dentition.

Sirop Dépuratif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES
à l'Iodure de Potassium.

Spécifique certain des *Affections Scrofuleuses, Tuberculeuses, Cancéreuses* et *Rhumatismales*, des *Tumeurs blanches*, et de toutes les *Affections du sang* et de la *Peau.*

Sirop Ferrugineux
D'ÉCORCES D'ORANGES & DE QUASSIA AMARA
au Proto-Iodure de Fer.

Le meilleur mode d'administrer le fer, sans crainte des pesanteurs de tête, fatigues d'estomac ou diarrhées, dans le traitement de l'*Anémie*, la *Chlorose*, la *Chloro-Anémie*, etc., etc.

Dépôt à Paris : 26, rue des Petits-Champs.

Décret d'intérêt public Approb. de l'Acad de Médecine

ROYAT
EAU MINÉRALE NATURELLE
S'-MART, Goutte, Rhumatisme, Gravelle.
S'-VICTOR, Anémie, Chlorose, Voies respiratoires.
(PERRO ARSENIC'E)
CÉSAR, Dyspepsies, Gastralgies, Flatulences.
MÊMES EFFETS QU'AUX SOURCES
Caisses de 30 à 50 bout. 20 fr. et 30 fr. *franco* Gare ROYAT
Notices et Renseignements, 5, rue Drouot, PARIS

CHATEL-GUYON
Etablissement Thermal
Bains à eau courante
Hydrothérapie, etc.

KISSINGEN *français*

Casino, Cercle
Concerts, Thé
Musique dans le Pa

LA SOURCE GUBLER
désignée pour l'exportation parmi les 21 sources que l'Et blissement possède, est universellement employée pa monde médical contre les affections de :
ESTOMAC, FOIE, INTESTINS

SALICOL
DUSAULE
Désinfectant Antiseptique

CAPSULES
DARTOIS
à la Créosote de Hêtre

QUASSINE
FREMINT
Apéritif — Diurétique

Paris. — Société d'imprimerie Paul Dupont, 41, rue J.-J. Rousseau (Cl.) 74 *bis*. 1.83.

275

DIX-HUITIÈME ANNÉE N° 2 15 Février 1886

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

DIRECTEURS :

MM. BROWN-SÉQUARD, CHARCOT, VULPIAN

DIRECTEUR ADJOINT :

M. A. JOFFROY.

TROISIÈME SÉRIE. — TOME SEPTIÈME. — 1886
N° 2, AVEC 2 PLANCHES.

Sommaire du N° 2

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I. De la présence dans les reins à l'état normal et pathologique de faisceaux de fibres musculaires lisses, par le Dr JARDET (de Vichy) (PL. III) 93
II. De l'action physiologique des sels alcalins. Études de toxicologie générale, par CHARLES RICHET. 101
III. Sur le tétanos rythmique chez les muscles d'invertébrés, par le Dr H. DE VARIGNY. 151
IV. Observations critiques et recherches expérimentales sur l'albuminurie, par M. ALEXANDRE DOCKMANN, privat docent à l'Université de Kasan. 172
V. Recherches sur l'anatomie pathologique du rhinosclérome, par E. ALVAREZ (PL. IV) 196

(Planches III et IV.)

PARIS
G. MASSON, ÉDITEUR
120, Boulevard Saint-Germain et rue de l'Eperon
EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

Les ARCHIVES DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE forment annuellement deux volumes qui paraissent en huit fascicules, à des intervalles réguliers de six en six semaines.
Prix de l'abonnement annuel : Paris, 30 francs ; Départements, 32 francs ; Union postale, 34 francs.
AVIS. — Les auteurs des Mémoires originaux insérés dans les *Archives* reçoivent gratuitement 50 exemplaires de leur travail, tirés on sus, sans remaniement ni changement de pagination. — Il ne sera fait aucun autre tirage supplémentaire.

Toutes les communications relatives à la rédaction doivent être adressées à M. le Dr JOFFROY, professeur agrégé à la Faculté de médecine, médecin de la Salpêtrière, 8, rue Godot-de-Mauroi, à Paris.

Rapport favorable de l'Académie de Médecine

VINAIGRE PENNÈS

ANTISEPTIQUE, HYGIÉNIQUE

Guérit les affections de la peau. Préserve des maladies épidémiques et contagieuses. Purifie l'air chargé de miasmes. Précieux pour les soins intimes et hygiéniques du corps.

Eviter les Contrefaçons en exigeant Timbre de l'État.

DÉTAIL : RUE DES ÉCOLES, 49, ET TOUTES LES PHARMACIES

GROS : 2, Rue Latran, PARIS

MALADIES NERVEUSES

SIROPS de PENNES et PELISSE

AUX

Bromure d'Ammonium (*Apoplexie*, etc.), le Fl. 6 »

Bromure de Sodium (*Hystérie*, etc.)..... le Fl. 5 »

Bromure de Potassium (*Epilepsie*, etc.), le Fl. 4 50

EXIGER TIMBRE DE L'ETAT— GROS : 2, r. Latran. PARIS

DÉTAIL : 49, r. des Ecoles, PARIS et principales Pharmacies

BAIN DE PENNÈS

HYGIÉNIQUE, RECONSTITUANT, STIMULANT

Remplace Bains alcalins, ferrugineux, sulfureux, surtout les bains de mer

Éviter contrefaç. en exig' timbre de l'État

Gros : 2, r. Latran, Paris. Détail : t^es Pharmacies.

SIROP DE DIGITALE DE LABÉLONYE

Employé depuis plus de trente ans par les médecins de tous les pays contre les diverses **Maladies du cœur, Hydropisies, Bronchites nerveuses, Coqueluches, Asthmes**, etc., enfin dans tous les troubles de la circulation.

DRAGÉES DE GÉLIS ET CONTÉ

AU LACTATE DE FER

Approuvées par l'Académie de Médecine de Paris, qui deux fois, à vingt ans d'intervalle, a constaté leur supériorité sur les autres ferrugineux, et leur efficacité contre les maladies qui ont pour cause l'appauvrissement du sang.

ERGOTINE ET DRAGÉES D'ERGOTINE

de BONJEAN

(*Médaille d'Or de la Société de Pharmacie de Paris*)

La solution d'***Ergotine Bonjean*** est un des meilleurs hémostatiques. (Ergotine 10 gr., eau 100 gr.); pour injection hypodermique, l'addition de 20 centigr. acide salicylique assure la conservation de cette solution.—Les ***Dragées d'Ergotine Bonjean*** sont employées pour faciliter le travail de l'accouchement et arrêter les hémorrhagies de toute nature.

MALADIES DE LA PEAU

Les **Granules** et le **Sirop d'Hydrocotyle asiatica** de **J. LÉPINE**, *Pharmacien en chef de la Marine à Pondichéry*, sont, d'après le Dr CAZENAVE, médecin de l'hôpital Saint-Louis, le remède le plus sûr des affections rebelles de la peau : **Eczéma, Psoriasis, Lichen, Prurigo, Dartres**, etc.

Dépôt Général : Pharmacie LABÉLONYE, 99, rue d'Abeukir, 99, à Paris

ET DANS LES PRINCIPALES PHARMACIES DE CHAQUE VILLE.

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

DE LA PRÉSENCE DANS LES REINS, A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE, DE FAISCEAUX DE FIBRES MUSCULAIRES LISSES,

Par le Dr **JARDET** (de Vichy),
Ancien interne des hôpitaux de Paris.

(PLANCHE III.)

(Travail du laboratoire de M. le professeur Cornil.)

La présence dans le rein de certains faisceaux de fibres musculaires a été constatée par quelques auteurs, et en particulier par Henle et par Eberth.

Mais ces deux anatomistes, qui décrivent des faisceaux isolés, n'ont jamais envisagé les fibres musculaires dans leur ensemble comme formant un véritable système. Et, cependant, nos récentes recherches nous ont démontré qu'il existe dans cette glande des faisceaux nombreux et volumineux de fibres-cellules.

I. — *Historique des faisceaux musculaires du rein.*

La plupart des anatomistes se bornent à rappeler qu'il y a dans l'épaisseur du bassinet et des calices une couche de fibres musculaires. L'origine de ces éléments n'est autre que la double couche musculeuse des parois de l'uretère.

Henle[1], dans son anatomie de l'homme (1868), consacre un chapitre spécial à ces éléments contractiles. Il décrit un muscle annulaire de la papille.

Ce muscle, comme la tunique musculaire de l'uretère et du bassinet, est formé de deux couches : une longitudinale et une circulaire. Il est situé en dehors de la membrane propre.

Ses insertions se font à la base de la papille. La couche longitudinale s'arrête au niveau de *la réflexion* du bassinet. La couche circulaire, située plus en dehors, s'étend un peu dans la substance rénale.

Tantôt ce muscle forme une masse compacte, tantôt il est comme perdu au milieu des faisceaux de tissu conjonctif.

Sa contraction a pour but de faire écouler l'urine hors des tubes droits du rein.

Eberth[2], dans un travail publié en 1872, rapporte qu'il a trouvé à la surface du rein de l'homme un réseau de fibres musculaires lisses à larges mailles. Quelques fibres s'en détachent pour se prolonger dans la substance corticale.

Les faisceaux qui dépendent de ce réseau ne sont pas en relation avec les veines, bien qu'ils se trouvent parfois dans leur voisinage. Ils ne suivent d'ailleurs pas toujours la direction des canaux sanguins.

Dans le stroma du rein, dit-il, pas plus que dans la capsule, on n'a trouvé de faisceaux musculaires.

II. — *État actuel de la question.*

Voilà où en est la question :

D'une part, il y a des muscles à fibres lisses dans le bassi-

[1] HENLE, *Anatomie des Menschen*, t. II.

[2] *Centralblatt für Medicine*, 1872, s. 225 à 226.

net et autour des papilles; d'autre part, il existe à la périphérie des reins un réseau à larges mailles avec prolongement dans le parenchyme.

Mais ces rares et minces éléments contractiles ne suffiraient pas à nous faire décrire un système musculaire du rein, si nous n'avions, dans de nombreux examens, trouvé d'autres faisceaux.

III. — *Recherche des faisceaux musculaires péri-vasculaires dans les reins malades.*

C'est sur des coupes de reins pathologiques que nous avons tout d'abord constaté la présence des fibres musculaires.

Plus tard, nous les avons rencontrées dans des reins que nous pouvions regarder comme normaux, puisqu'ils provenaient d'individus jeunes, ayant succombé à une maladie aiguë.

Les reins que nous avons examinés tout d'abord sont au nombre de cinq. Deux présentaient de la lithiase rénale. Le troisième était tuberculeux, le quatrième avait des altérations de néphrite saturnine, et le cinquième était un rein cardiaque.

Tous les cinq nous ont présenté, avec quelques différences, des faisceaux nombreux et volumineux de fibres musculaires au voisinage des vaisseaux.

(*a*) *Situation.* — Ces fibres nous ont apparu très nettement sur des coupes parallèles à la pyramide de Malpighi, et sur des coupes transversales.

Elles occupaient l'espace conjonctif péri-vasculaire et ne s'en éloignaient jamais pour se perdre au milieu des tubes du rein.

Nous ne les avons jamais rencontrées dans la substance corticale, bien que nous les ayons recherchées au voisinage de canaux sanguins.

Malgré la proximité d'une artère ou d'une veine, il nous a toujours été facile de distinguer ces éléments de la tunique moyenne d'un vaisseau. Cette dernière était, comme on pourra le voir sur nos dessins, nettement séparée du faisceau

dont nous parlons par une assez grande étendue de tissu conjonctif.

(*b*) *Direction.* — Les coupes mêmes qui nous ont servi à déterminer la situation des faisceaux musculaires nous en ont également indiqué la direction.

En effet, sur la préparation du rein tuberculeux dont nous donnons la reproduction (*fig.* 1), on peut voir des fibres musculaires nombreuses et épaisses partir du bassinet, remonter vers la substance corticale en longeant la pyramide de Malpighi, et se diviser en deux faisceaux divergents, qui suivent des branches vasculaires.

Si ensuite nous jetons les yeux sur une autre préparation du même rein (*fig.* 2), nous voyons que les fibres musculaires forment autour d'un vaisseau du labyrinthe une sorte de zone parfaitement distincte.

(*c*) *Forme.* — Par l'examen de nos différents dessins, il est facile de se rendre compte que la morphologie de ces faisceaux n'a rien de spécial. Les uns sont arrondis, d'autres elliptiques, quelques-uns ont la forme d'un croissant. Ce sont principalement ceux qui se trouvent au voisinage d'un vaisseau enflammé.

Nous devons insister sur ce fait, que les fibres musculaires se groupent par faisceaux séparés formant autant de petits muscles isolés. Elles ne forment pas une enveloppe complète aux canaux sanguins dans le voisinage desquels elles sont.

Certains de ces muscles ont des fibres très compactes et fortement serrées les unes contre les autres; d'autres présentent entre leurs différentes parties du tissu cellulaire en assez grande abondance.

(*d*) *Volume.* — Le volume n'est pas moins variable que la forme. Quelques-unes de ces masses apparaissent comme une pièce d'un franc à un grossissement de quarante diamètres.

D'autres semblent plus petites de moitié, quelques-unes paraissent, à ce grossissement, du volume d'une plume d'oie ;

tandis qu'on peut parfois en reconnaître à l'œil nu, grâce à leur réfringence spéciale.

(*e*) *Nature des faisceaux.* — La nature musculaire de ces faisceaux demandait à être mise hors de doute, puisque de pareils éléments n'avaient pas encore été rencontrés dans ces régions du rein.

Nous sommes arrivés à ce résultat en faisant des coupes perpendiculaires les unes aux autres, et en traitant nos préparations de façon à faire apparaître nettement les noyaux des fibres-cellules.

Après avoir coloré nos coupes par le picrocarmin, nous avons fait agir sur certaines d'entre elles l'acide acétique, sur d'autres l'acide formique.

Par ce procédé, ainsi que par la coloration à l'hématoxyline, nous avons pu constater que les cellules que nous soupçonnions être des fibres musculaires étaient bien réellement des fibres-cellules. Les noyaux nous ont apparu arrondis, situés au centre des cellules, sur les coupes perpendiculaires aux faisceaux. Ils étaient au contraire allongés, minces et ondulés sur des coupes longitudinales.

IV. — *Recherche des fibres musculaires dans le rein normal.*

Après avoir trouvé dans les reins pathologiques des faisceaux volumineux de nature évidemment musculaire, nous avons été amenés à rechercher s'ils existaient à l'état normal. Bien que nous n'ayons pas pu nous procurer d'organes absolument sains, nous croyons cependant que ceux sur lesquels a porté notre observation peuvent être considérés comme tels.

Ils provenaient d'un jeune homme de 21 ans, qui avait succombé à la suite d'une fièvre typhoïde. Le sujet était assez jeune et assez exempt d'alcoolisme et de saturnisme pour qu'on puisse regarder ses reins comme indemnes d'irritation chronique.

Dans ce cas, les préparations faites par mon collègue Polguière présentaient manifestement des faisceaux de fibres

musculaires. Ces faisceaux avaient la situation et la direction de ceux que nous avions observés précédemment.

Leur volume était, il est vrai, beaucoup plus petit. A un grossissement de 40 diamètres ils avaient à peu près le volume d'une plume de pigeon.

Nous avons poursuivi nos recherches sur les reins de petits animaux, tels que le lapin et le cobaye, mais là nous n'avons pas trouvé les éléments que nous venons de signaler chez l'homme. Peut-être cela tient-il à ce que nos coupes n'ont pas porté sur une région favorable.

V. — *Du système musculaire dans le rein.*

De l'étude que nous venons de faire, il semble donc résulter qu'il existe dans le rein des faisceaux musculaires lisses en assez grande abondance.

Ces fibres peuvent être rangées, d'après leur situation, en trois groupes. Les unes sont périphériques : ce sont celles décrites par Eberth; d'autres doublent le bassinet et forment les muscles annulaires des papilles, et enfin il en existe d'autres qui, se détachant de la face profonde du bassinet, remontent ou plutôt descendent la pyramide du sommet à la base.

Elles ne descendent pas dans le centre de la pyramide, mais elles longent ses parties latérales et vont ensuite se diviser comme les vaisseaux et former un réseau, à la base de la pyramide de Malpighi.

Ces dernières fibres ont-elles des connexions avec les fibres superficielles? C'est ce que nous ne saurions dire, n'en n'ayant jamais observé dans la partie la plus externe de la substance corticale.

VI. — *Hypertrophie des faisceaux musculaires à la suite d'irritations chroniques. — Hydronéphrose.*

Lorsque le rein subit des irritations chroniques, les fibres, croyons-nous, deviennent plus volumineuses. Comparables aux muscles du cœur, les fibres du rein s'hypertrophient lorsqu'elles fonctionnent d'une façon anormale.

Si la circulation du sang est soumise à des différences de tension considérables, comme dans la néphrite interstitielle ou dans la congestion rénale d'origine cardiaque, les fibres doivent se contracter, et consécutivement devenir plus grosses.

Quand l'urine est arrêtée dans les tubes du rein ou les calices par suite de la lithiase, les fibres musculaires doivent également intervenir pour expulser l'urine.

Quand le rein s'atrophie à la suite d'une obstruction de son uretère, les fibres musculaires deviennent alors très apparentes, elles ont un volume considérable, et sont d'autant plus manifestes que les éléments voisins sont plus atrophiés.

Sur des préparations que nous avons faites avec une hydronéphrose, on voyait, dans les parties les plus minces du kyste rénal, une quantité énorme de fibres musculaires, les unes parallèles au bassinet, les autres perpendiculaires.

Les premières provenaient de la tunique musculaire de ce réservoir, les autres avaient manifestement pour origine les faisceaux musculaires périvasculaires.

On peut même voir sur notre figure 5 les éléments musculaires sous forme de faisceaux arrondis et épais entourant complètement l'artère placée dans la région centrale.

Pour résumer ce dernier point, nous dirons donc que les fibres musculaires périvasculaires, de même que celles du bassinet, s'hypertrophient dans les inflammations chroniques du rein, et se trouvent dans la paroi des hydronéphroses sous forme de faisceaux volumineux.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE III.

Fig. 1. (Oc. 1; obj. 1 Verick.)

Coupe, parallèle à la pyramide de Malpighi, d'un rein tuberculeux.

a, colonne de Bertin.

b, bassinet.

c, *g*, pyramide de Malpighi avec quelques fibres musculaires le long du bassinet.

d, *e*, fibres musculaires divergentes.

f, vaisseau.

Fig. 2. (Oc. 1; obj. 1 Verick.)

Coupe du même rein, dirigée perpendiculairement à la première.
a, vaisseau artériel.
b, fibres musculaires coupées un peu obliquement.
c, veine.
d, parenchyme rénal.

Fig. 3. (Oc. 1; obj. 1 Verick.)

Coupe d'un rein atteint d'hydronéphrose, région de la base de la pyramide.
a, fibres musculaires.
b, veine.
c, artère atteinte d'endartérite.

Fig. 4. (Oc. 1; obj. 1 Verick.)

Coupe d'un rein de néphrite saturnine.
a, fibres musculaires.
bbb, vaisseaux.
c, tubes du rein.
d, tissu conjonctif périvasculaire.

Fig. 5. (Oc. 1; obj. 1 Verick.)

Paroi d'une hydronéphrose (rein très aplati en ce point).
a, fibres musculaires.
b, artère.
c, tissu conjonctif.
d, faisceaux conjonctifs entourant les fibres musculaires.
e, bassinet et pyramide atrophiée.

Fig. 6. (Oc. 1; obj. 7 Verick.)

Même coupe à un fort grossissement.
a, fibres musculaires.
b, tissu conjonctif.

II

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES SELS ALCALINS

ÉTUDES DE TOXICOLOGIE GÉNÉRALE,

Par M. **Charles RICHET.**

Je voudrais reprendre et développer des faits que j'ai déjà eu l'occasion d'exposer en partie dans ce recueil[1], sur la toxicité comparée des métaux alcalins. En effet, ces expériences, par leur simplicité, sont, plus que toutes autres, propres à éclairer la toxicologie générale.

Dans la série des recherches qui vont suivre, il ne sera question que de trois métaux seulement, étudiés par leurs chlorures, leurs bromures et leurs iodures, tous sels très solubles et diffusibles. Tous les chiffres qui seront donnés se rapportent, non au poids du sel, mais au poids du métal.

I

Précautions expérimentales nécessaires.

Tout d'abord, deux difficultés se présentent[2].

La première, c'est la connaissance exacte du poids de

[1] *Archives de Physiologie*, t. X, p. 145.

[2] Je laisse de côté les difficultés inhérentes au titrage rigoureusement exact des solutions qu'on emploie, à la pureté des produits, et surtout à la calibra-

l'animal ; la seconde, plus sérieuse encore, c'est l'absorption plus ou moins rapide de la substance injectée.

Il est, en effet, à remarquer que l'on ne peut pour ainsi dire pas apprécier avec rigueur le poids réel d'un animal. Ce poids est essentiellement changeant, suivant que l'animal a mangé ou non, a uriné ou non, et ces oscillations sont parfois considérables[1].

Par exemple, un lapin de $2^{kg},500$ peut rendre environ 100 grammes d'urine et peut manger pour 100 grammes d'aliments. Son poids sera donc, à différents moments de la journée, compris entre $2^{kg},400$ et $2^{kg},600$. Je suppose qu'on le pèse, alors que son poids est de $2^{kg},400$, la dose toxique étant de 1, je suppose. Elle eût été seulement de $0^{gr},923$, si on l'avait pesé alors que son poids était de $2^{kg},600$.

Pour des animaux de taille plus petite, qui pèsent, comme limaçons, écrevisses et grenouilles, de 20 à 50 grammes, les différences sont plus grandes encore. En effet, ils absorbent de l'eau et perdent de l'eau avec une très grande facilité, de sorte que leur poids est changeant, bien plus encore que celui des lapins, des pigeons et des cobayes. Cela fait donc une cause d'erreur qu'on peut certainement évaluer à un dixième. Avec cette évaluation d'un dixième, on sera encore au-dessous de la vérité[2].

Sur les petits animaux, les moindres différences dans la quantité de liquide injecté ont une importance extrême, comme l'exemple suivant va le prouver.

Soit, je suppose, une grenouille de 20 grammes, dont le poids variera au moins entre 19 et 21 grammes. Admettons que la solution toxique employée contienne par litre 50 grammes de potassium ; la quantité de cette solution à injecter pour déterminer la mort est à peu près d'un cinquième de centimètre cube, autrement dit de $0^{cc},20$. Il est presque impossible

tion des seringues qui servent aux injections. Cette calibration doit être faite par l'opérateur lui-même ; car les instruments qu'on trouve dans le commerce ne sont pas calibrés avec une précision suffisante.

[1] Voir mon travail sur la calorimétrie, publié précédemment dans les *Archives de physiologie* (novembre 1885, p. 450).

[2] William Edwards, *Influence des agents physiques sur la vie*, 1823, *passim*.

de s'assurer que l'on n'injecte pas, en plus ou en moins, un cinquantième de centimètre cube ; soit $0^{cc},02$ en plus ou en moins. On injectera donc tantôt $0^{cc},22$, tantôt $0^{cc},18$. Alors la dose toxique pourra être de 0,18 pour une grenouille de 21 grammes, ou bien de 0,22 pour une grenouille de 19 grammes; soit, dans un cas, de 0,428, et, dans l'autre cas, de 0,610 par kilogramme du poids de l'animal. Ainsi, suivant ces causes d'erreurs impossibles à éviter, on aura des différences aussi grandes que celles qui sont entre ces deux chiffres de 0,428 et de 0,610.

Ces exemples nous donnent la mesure de la précision qu'on peut espérer, et cependant on verra qu'en répétant les expériences nous avons pu arriver à déterminer avec une certaine rigueur la dose mortelle, même pour de petits animaux.

Il faut tenir compte enfin de certaines conditions particulières qui sont parfois fort embarrassantes.

Chez les limaçons, l'observation de la dose précisément toxique est toujours difficile; car, au moment où se fait l'injection, ils rejettent par leur système aquifère une notable partie du liquide introduit. De plus, on ne sait pas au juste où va pénétrer l'injection, et le point de la pénétration n'est pas indifférent. Supposons, par exemple, que la solution de sel pénètre tout de suite autour du collier œsophagien, il y aura là une action caustique immédiate sur le système nerveux central, et ce ne sera plus une action toxique simple, ce sera aussi une action caustique, traumatique, comme si l'on voulait, par exemple, juger de la toxicité d'une substance chez le chien en injectant le poison dans le cerveau ou dans le bulbe.

Enfin, par suite de la vitalité extrême des tissus, la mort, chez les limaçons, survient toujours très tardivement, et il faut souvent attendre deux ou trois ou même quatre jours, avant d'être assuré qu'ils sont morts.

Chez les écrevisses, il y a encore une autre difficulté ; c'est que, malgré toutes les précautions, les écrevisses normales, qui vivent dans l'aquarium du laboratoire, sont soumises à une assez grave mortalité. Il faut toujours attendre plusieurs jours avant d'expérimenter sur les écrevisses ; car elles ne s'acclimatent pas toutes à la vie nouvelle qui leur est faite

dans nos aquariums, et, si l'on n'avait pas attendu leur acclimatement, on risquerait de considérer comme morts par le poison des individus morts en réalité de maladie.

Les poissons sont soumis aussi à une certaine mortalité, bien moindre cependant que celle des écrevisses.

II

Absorption du poison.

Mais ce n'est pas là encore la principale difficulté des problèmes de toxicologie que nous débattons ici. Ce qui rend les conclusions générales bien incertaines, c'est la rapidité essentiellement variable de la pénétration du poison dans l'organisme.

Je suppose que l'injection soit faite dans le tissu cellulaire sous-cutané. Si l'on a rencontré une grosse veine, la pénétration de l'injection sera très rapide, et les effets toxiques presque immédiats. Au contraire, dans certains cas, la pénétration se fera avec lenteur, et, au fur et à mesure que le poison sera absorbé, il sera éliminé par les reins.

Chez les animaux à sang froid, l'absorption se fait bien plus rapidement que chez les mammifères et les oiseaux, dont le tissu cellulaire dense est moins apte à une rapide absorption.

Chez les invertébrés, l'absorption se fait plus vite encore, par suite de la disposition du système circulatoire, qui n'est pas endigué dans des canaux limités. Si l'on pousse une injection colorée dans une partie quelconque du corps d'une écrevisse ou d'un limaçon, on voit la matière colorante se répandre presque aussitôt dans toutes les parties de l'organisme. De sorte que toutes les injections qu'on fait chez les invertébrés sont assimilables à des injections intraveineuses.

Il y a donc, au point de vue de la rapidité de l'absorption, une sorte d'échelle entre les différents animaux. Les mammifères absorbent moins vite que les reptiles, les poissons et les batraciens ; les invertébrés absorbent plus vite encore.

Or, la rapidité de l'absorption joue un rôle considérable dans la détermination de la dose mortelle. En effet, l'élimi-

nation des sels métalliques est très rapide, et, si l'absorption et l'élimination marchent de pair, il n'y aura pas d'empoisonnement.

Pour prendre un exemple, je suppose que la dose toxique soit de $0^{gr},5$; cette quantité de métal pourra être éliminée en 10 heures, je suppose ; si donc l'absorption se fait aussi en 10 heures, comme cela est le cas quand on injecte du chlorure de potassium sous la peau d'un lapin ou d'un chien, à aucun moment de l'expérience la dose toxique ne sera atteinte. Au contraire, si l'on a fait cette injection à une écrevisse, en quelques minutes tout le corps de l'animal sera saturé du poison, et, la dose toxique étant atteinte, il mourra très rapidement.

Ainsi on ne peut comparer d'une manière absolue les injections sous-cutanées faites chez les mammifères, les animaux à sang froid et les invertébrés.

Il est clair que ces différences n'ont d'intérêt que pour les poisons qui s'éliminent, et qui s'éliminent vite. Beaucoup d'alcaloïdes ne disparaissent de l'organisme qu'avec une grande lenteur. Une fois qu'ils ont pénétré dans la circulation, ils imbibent les tissus, et cette imbibition est permanente ou du moins difficilement dissociable. De même qu'un écheveau de soie, trempé dans un liquide coloré par de la fuchsine, conservera presque indéfiniment sa couleur, de même le système nerveux, irrigué par du sang empoisonné, fixera le poison et le conservera très longtemps. Alors, que l'absorption se fasse en une minute ou en une heure, les résultats seront identiques, puisqu'en une heure l'élimination a été à peu près nulle.

Mais, pour les sels métalliques que j'ai étudiés, l'imprégnation est loin d'être permanente : ils semblent en effet former des combinaisons dissociables qui s'éliminent facilement : le chlorure de rubidium et le chlorure de potassium ; si, au bout de cinq ou six heures, ils n'ont pas déterminé la mort, restent décidément inactifs. Au contraire, le chlorure de lithium tue à la longue seulement, comme s'il ne pouvait pas être éliminé par les reins, et comme s'il imprégnait les tissus d'une manière permanente, comme font les métaux lourds

et les alcaloïdes. Il s'ensuit qu'il est indifférent pour les sels de lithium que l'absorption se fasse avec lenteur ou rapidité, tandis que, pour l'empoisonnement par les sels de rubidium et de potassium, c'est un élément essentiel que cette rapide absorption.

Je puis en donner quelques exemples[1] :

Sur un chien, l'injection sous-cutanée de $0^{gr},40$ de potassium n'a pas déterminé la mort, alors qu'une dose de $0^{gr},046$ en injection intra-veineuse a déterminé immédiatement la mort par l'arrêt du cœur.

Dans une autre expérience, un chien reçoit 1 gramme de chlorure de potassium en injection intra-stomacale; la ligature de l'œsophage est faite pour empêcher les vomissements. Le lendemain et les jours suivants il survit, sans présenter d'autres phénomènes que de la diarrhée et de l'hébétude.

A un autre chien, j'introduis $0^{gr},55$ de KCl dans l'estomac, et je fais ensuite la ligature de l'œsophage. La ligature de l'œsophage a été déliée cinq heures après l'expérience, et, quatre jours après, l'animal est guéri. Cette dose de $0^{gr},55$ n'a pas déterminé la mort.

Quatre jours après, l'animal étant guéri, on introduit dans la cavité péritonéale $0^{gr},21$ de KCl, mélangé avec $0^{gr},01$ de chlorhydrate de morphine. Au bout de dix minutes environ, les effets de la morphine se manifestent par un énorme ralentissement respiratoire, et cependant, une heure après, on n'aperçoit aucun des effets de l'empoisonnement par le potassium. Alors on introduit par la veine saphène, avec de grandes précautions, une dose de $0^{gr},03$ de KCl, qui détermine rapidement la mort par arrêt du cœur.

A un autre chien, enfin, on introduit dans l'estomac $0^{gr},7$ de KCl, et on fait la ligature de l'œsophage. L'animal survit, et, quatre jours après, sert à une autre expérience.

Ces expériences prouvent donc que le chlorure de potassium tue à dose beaucoup plus faible, quand il est injecté dans les veines que quand il est introduit dans l'estomac.

[1] *Tous* les chiffres sont *toujours* rapportés au poids du métal contenu dans le sel et à 1 kilogramme du poids de l'animal.

Pour expliquer cette différence, on peut faire l'hypothèse d'une absorption lente et d'une élimination simultanée. Cette hypothèse est certainement vraie, car j'ai constaté que des solutions de ce sel, administrées dans l'estomac, sont difficilement absorbées. Par suite de leur concentration, elles absorbent plutôt l'eau du sang qu'elles ne passent dans le sang. Au bout de quelques heures, l'estomac est encore rempli de liquide, et c'est toujours trop tôt que j'ai enlevé la ligature de l'œsophage : car, même au bout de cinq heures, l'animal vomit encore, et le liquide qu'il a rejeté contient une bonne partie du chlorure de potassium qu'il a ingéré.

Peut-être aussi y a-t-il un autre élément dont on doive tenir compte. Voici l'expérience qui permet de faire une hypothèse à cet égard.

Si l'on mélange une solution de chlorhydrate de strychnine avec une solution saturée de chlorure de potassium, on observe rapidement, en une demi-minute environ, la formation d'un précipité cristallin, constitué, selon toute vraisemblance, par une combinaison de chlorure de potassium et de chlorhydrate de strychnine, moins soluble que l'une ou l'autre de ces substances prises isolément. Il y a d'ailleurs nombre d'exemples de ces combinaisons des sels minéraux avec les sels d'alcaloïdes (par exemple, les chloro-platinates, etc.).

Mais, si au chlorure de potassium on a ajouté au préalable une solution d'albumine, le précipité n'a plus lieu, ce qui manifestement indique qu'il s'est fait un changement de constitution dans le chlorure de potassium, changement qui consiste en une combinaison de sel avec la matière albuminoïde. Il s'est formé alors un albuminate de chlorure de potassium qui entrave la formation du corps composé : chlorhydrate de strychnine de chlorure de potassium.

Par conséquent, sans vouloir tirer de cette petite expérience trop de conséquences, il n'en reste pas moins établi que le chlorure de potassium se combine à l'albumine, et c'est, selon toute vraisemblance, cette combinaison qui est toxique.

Si alors on injecte du chlorure de potassium sous la peau ou dans l'estomac, ce sel trouvera des matières albuminoïdes

auxquelles il se combine, et alors son action toxique sera pour ainsi dire épuisée. Au contraire, étant injecté directement dans le système circulatoire, il épuisera son action sur le cœur, et la mort du muscle cardiaque sera la conséquence de ce contact direct avec le poison.

Ce qui résulte en tout cas de ces expériences, c'est que l'injection sous-cutanée, l'injection intra-veineuse et l'injection stomacale de chlorure de potassium ont des effets bien différents, la différence allant presque jusqu'au paradoxe. On ne peut pas tuer un chien (même en lui liant l'œsophage, pour empêcher le vomissement, qui est constant) en lui introduisant du chlorure de potassium dans l'estomac, tandis qu'une dose extrêmement faible, directement injectée dans une veine, tue promptement.

MM. Aubert et Dehn [1] admettent que la dose toxique de K est d'environ 0gr,007 pour un chien d'un kilogramme en injection intraveineuse. En injectant cette substance avec de grandes précautions (lenteur dans l'injection et solution très diluée), j'ai pu porter même la quantité de K injecté à 0gr,025, sans amener la mort; mais il y a, en tout cas, bien loin de cette minime quantité à l'énorme dose qu'on peut faire ingérer par l'estomac ou introduire sous la peau, sans que l'animal meure [2].

Il en est vraisemblablement de même avec les sels de rubidium. Le chlorure, injecté sous la peau, fait périr les lapins et les cobayes à la dose de 1gr,1 environ. Mais, si on l'injecte directement dans le sang, par exemple chez le chien, la dose toxique est bien plus faible. — Dans quatre expériences, j'ai trouvé que la dose toxique était de :

	gr
1re expérience.....	0.611
2e —	0.512
3e —	0.490
4e —	0.613
En moyenne.....	0.556

[1] *Archives de Pflüger*, t. IX, p. 120.

[2] M. James Blake a donné des chiffres tout à fait fantaisistes, qu'il me paraît inutile de discuter.

chiffre moitié moindre que celui de la dose toxique des injections sous-cutanées [1]. Tout récemment, M. Botkine a présenté quelques expériences [2], où la dose toxique de chlorure de rubidium a été déterminée par lui à $0^{gr},04$. Ce chiffre me paraît beaucoup trop faible, dû, selon toute vraisemblance, d'après moi, à ce que la solution a été injectée trop concentrée et trop rapidement. C'est ainsi seulement que je puis expliquer le désaccord entre mes expériences, où j'ai trouvé $0^{gr},55$, et celles de M. S. Botkine, qui a trouvé $0^{gr},04$.

Ce qui prouve bien la différence, au point de vue de l'absorption, entre ce qui passe sur les vertébrés à sang chaud, les vertébrés à sang froid et les invertébrés, c'est l'effet immédiat de l'injection d'une dose toxique minimum de chlorure de potassium.

Cette dose est, d'après les nombreuses expériences que je rapporterai plus loin, voisine de $0^{gr},45$. Or, cette même dose, injectée sous la peau à un cobaye, à un poisson, à une écrevisse, produira des effets bien différents. Sur le cobaye, elle ne sera absorbée qu'avec lenteur, et l'animal, s'il meurt, ne mourra qu'une heure après environ. Mais, chez ce même cobaye, si l'injection a été faite dans une veine ou dans une cavité à absorption rapide, comme le péritoine, la mort sera presque instantanée.

Sur l'*écrevisse*, *la mort est toujours instantanée.*

Sur le poisson, il suffit d'une ou deux minutes pour que les effets toxiques se déclarent. Deux minutes après l'injection, l'animal est très malade, en état de mort apparente, n'ayant pas de réflexes, pour ainsi dire, et faisant de rares inspirations. S'il doit se rétablir, graduellement il reviendra à l'état normal, et, s'il doit mourir, c'est en un quart d'heure, au plus, que la mort se déclare.

Autrement dit, le maximum des effets du poison s'observe chez le cobaye, une demi-heure après l'injection sous-cutanée;

Chez le chien, après injection veineuse, immédiatement;

[1] Ch. Richet, *Comptes rendus de l'Ac. des sciences*, 5 octobre 1885.
[2] *Centralblatt für d. med. Wiss.*, 28 novembre 1885, p. 849.

Chez l'écrevisse, après injection sous-cutanée, immédiatement;

Chez le poisson, après injection sous-cutanée, deux ou trois minutes après.

Or, ces différences dans le moment où apparaissent les effets maxima du poison tiennent en grande partie à la rapidité de l'absorption.

III

Effets des sels de lithium.

Les sels de lithium diffèrent des autres sels de potassium et de rubidium, par la rapidité moins grande de leur action ; la comparaison est donc délicate à faire [1].

En effet, si l'on injecte à un lapin $0^{gr},1$ de lithium, l'animal meurt au bout de deux ou trois jours, fatalement. Par suite des progrès de l'intoxication, sa température s'abaisse graduellement, les battements du cœur s'affaiblissent, l'alimentation ne se fait plus, et le poids du corps diminue beaucoup. Il est donc certain que la dose toxique a été atteinte; tandis qu'avec les chlorures de potassium ou de rubidium, si la mort n'est pas survenue en vingt-quatre heures, l'animal se rétablira.

A vrai dire, il n'y aurait aucune difficulté à juger de la toxicité ou de l'innocuité de ces sels si ce rétablissement était définitif. Mais il n'en est pas ainsi ; car l'injection, dans le

[1] Il faut tenir compte aussi d'une complication sur laquelle j'ai insisté ailleurs [Expériences d'inhibition sur la grenouille (*Bulletin de la Société de Biologie*, 1883, p. 456)]. L'injection de solutions salines concentrées produit une douleur extrêmement vive, de l'agitation et des cris, chez les chiens, les lapins et les cobayes; mais, chez les animaux à sang froid, ces symptômes sont remplacés par des phénomènes d'inhibition, c'est-à-dire cessation des mouvements spontanés ou réflexes, abolition de la respiration, inertie complète, etc., tous phénomènes qui disparaissent rapidement.

Il est assez difficile de démêler ce qui appartient soit à l'action toxique de la substance rapidement absorbée, soit à l'influence d'une excitation périphérique agissant sur les nerfs sensitifs, et, de là, sur le système nerveux central.

M. Naurocki a donné, dans le *Jahresberichte d'Hofmann*, pour 1882, t. XI, *Phys*, p. 220, l'analyse d'un travail étendu de M. Nikanoroff, sur l'action des sels de lithium. M. Nikanoroff a constaté que le chlorure de lithium est diurétique. Mais il a surtout étudié l'action de ce sel sur le cœur et la circulation, étude que je n'ai pas entreprise.

tissu cellulaire sous-cutané, d'une quantité considérable de substance caustique provoque une suppuration, une escarre, qui parfois guérit, mais qui, souvent aussi, fait périr l'animal en quelques jours. Il est donc impossible d'attribuer au poison cette mort tardive, et l'on est forcé de distinguer, dans les effets tardifs, ceux qui sont dus à l'action toxique même, et ceux qui sont dus à une suppuration prolongée.

Les sels de lithium produisent chez le chien, outre un affaiblissement extrême de toutes les fonctions du système nerveux, une diarrhée intense. C'est le premier phénomène qui apparaît, tandis que les troubles nerveux se montrent un peu plus tard.

Si la dose est forte, la mort est rapide, même quand l'injection a été faite sous la peau. Ainsi, l'injection sous-cutanée de $0^{gr},23$ de lithium a fait mourir un chien en une heure et demie.

La respiration artificielle n'empêche pas la mort, qui semble survenir, non par arrêt respiratoire, mais par arrêt du cœur, arrêt progressif, et non immédiat, comme dans la mort par le chlorure de rubidium ou de potassium, et par épuisement général du système nerveux.

L'expérience suivante montre bien les effets du lithium à longue distance :

A un chien du poids de 9 kilogrammes, je fais l'injection sous-cutanée de $1^{gr},2$ de lithium, à l'état de chlorure, soit, par kilogramme, environ $0^{gr},130$.

Vingt-quatre heures après, l'animal est mourant. Il a des tremblements convulsifs et des contractures cloniques lentes, avec extension générale de tout le corps, qui se répètent à intervalles réguliers, toutes les trois ou quatre minutes. Sa température est de $24°,75$, quoique la température extérieure soit très élevée, étant de $21°,2$.

Les lapins, les pigeons, les cobayes, à qui l'on injecte les sels de lithium, succombent en deux, trois ou même quatre jours, en présentant toujours ces mêmes symptômes : affaiblissement général, titubation, impuissance de la motilité, refroidissement général. Tout se passe comme si l'élément atteint

était l'élément nerveux, qui préside aussi bien à l'innervation motrice qu'à la fonction chimique des tissus.

Chez les poissons, les grenouilles, les écrevisses, c'est encore cette impuissance de l'innervation qui domine, quoique les caractères en soient moins nets. Un symptôme constant, c'est la décoloration des tissus. Les tanches et les grenouilles, avant de mourir, deviennent tout à fait pâles, et même cette décoloration est souvent limitée au côté où a été faite l'injection.

IV

Effets des sels de potassium et de rubidium.

Les effets des sels de potassium et de rubidium se ressemblent beaucoup entre eux, à ce point qu'on peut les comprendre dans une commune description. Un sel de potassium injecté dans le système circulatoire est toxique par l'arrêt du cœur. De même, quoique à une dose beaucoup plus forte, est toxique le chlorure de rubidium; de sorte que la respiration artificielle ne change pas la limite de la dose toxique. Le cœur d'abord augmente de force, pour diminuer ensuite graduellement jusqu'au moment de la mort, qui survient par arrêt brusque de la fonction cardiaque.

Même par des injections sous-cutanées, on peut encore produire la mort par arrêt du cœur; notamment chez les pigeons : et le sel de potassium le plus favorable à cet effet est l'iodure. Une dose relativement faible d'iodure de potassium, soit $0^{gr},3$ de métal par kilogramme, détermine souvent la mort immédiate chez les pigeons, même lorsque l'injection est faite ailleurs que dans les veines, soit dans l'épaisseur du muscle grand pectoral, région qui dans toutes mes expériences a été celle que j'ai prise pour lieu d'élection. La respiration continue à se faire pendant une demi-minute environ, avec de grands bâillements; mais le cœur s'est arrêté, et l'animal meurt ainsi subitement.

Avec les sels de rubidium on obtient parfois les mêmes effets; mais moins souvent qu'avec le potassium.

Il y a donc, avec les sels de potassium et de rubidium,

deux manières de mourir : la mort lente par affaiblissement graduel du système nerveux, et la mort prompte par paralysie de la fonction cardiaque.

Mais mon but ici est bien moins d'étudier les effets toxiques de ces substances, que de déterminer la dose mortelle. Auss ces courtes indications me suffisent.

V

De la dose mortelle minimum.

J'ai insisté précédemment sur les erreurs inévitables relatives soit au poids de l'animal, soit à la quantité de substance injectée; deux causes d'erreur qui suffisent pour expliquer les divergences, relativement minimes, qu'on trouvera dans les chiffres qui vont suivre.

Je dois cependant donner encore quelques détails sur le moyen d'appréciation de la dose mortelle.

Pour cela je prendrai l'exemple suivant :

Doses mortelles de chlorure de potassium chez les poissons.

gr.		gr.	
0.12	Survie.	0.45	Mort.
0.12	—	0.46	Survie.
0.30	—	0.47	Mort.
0.35	—	0.50	Survie.
0.38	—	0.50	—
0.41	—	0.50	Mort.
0.42	Mort.	0.55	—
0.44	Survie.	0.56	—
0.44	—	0.72	—
0.44	—	0.85	—

Il y a évidemment une certaine contradiction dans ces expériences, puisqu'un animal est mort avec une dose de $0^{gr},42$ et deux autres ont survécu avec une dose de $0^{gr},50$. Mais, dans ce cas, il faut examiner avec attention la série des expériences. On voit alors que la mort à la dose de $0^{gr},42$ est isolée, pour ainsi dire due soit à un accident — j'appelle accident l'intoxication aiguë, par pénétration trop rapide du poison dans le

cœur — soit à une erreur dans le poids de l'animal ou la quantité de substance injectée. Au contraire, à partir de $0^{gr},45$ la mort semble être la règle. On peut donc admettre le chiffre de $0^{gr},45$ comme étant la dose mortelle minimum ; ou même, en tenant compte de la moyenne entre 45 et 50, prendre le chiffre de 0,47.

En tout cas, l'erreur maximum sera comprise entre les chiffres de 0,41 et de 0,55, puisque, jusques et y compris la dose de 0,41, les animaux ont survécu, tandis qu'à partir de 0,55 les animaux ont toujours succombé. Or, si l'on prend la moyenne arithmétique de 0,41, et de 0,55, on trouve 0,48, qui concorde très bien avec les chiffres précédents.

Une précision plus grande est impossible à atteindre dans ce genre d'expériences, et il nous semble que c'est déjà un résultat satisfaisant que d'arriver à hésiter entre des chiffres aussi voisins que 0,45, 0,47 et 0,50.

Nous pourrions ainsi discuter les autres séries d'expériences. Mais cette discussion paraîtrait pénible et inutile, et nous nous contenterons de donner sous la forme de tableaux les résultats obtenus par nous.

TABLEAUX.

TABLEAU I. — *Chlorure de lithium* (doses diverses) (*a*).

POISSONS.	TORTUES.	GRENOUILLES.	PIGEONS.	COBAYES [2].	LAPINS.	CHIENS.	ÉCREVISSES.	LIMAÇONS.
0.045 V	0.028 V	0.080 V	0.040 V	* 0.023 V	0.058 V	0.040 V	0.031 V	0.053 V
0.050 V	0.043 V	0.080 V	0.046 V	* 0.052 V	0.064 V	0.054 V	0.038 V	0.078 V
0.056 V	0.107 V	0.091 M [1]	0.056 V	0.074 V	0.082 V	0.063 M	0.040 V	0.090 V
0.056 V	0.108 V	0.095 V	0.060 V	* 0.076 V	0.085 V	0.117 M	0.050 V	0.093 V
0 061 V	0.119 V	0.100 V	0.072 V	* 0.082 V	0.088 M	0.130 M	0.051 V	0.094 V
0.068 V	0.131 V	0.100 V	0.077 V	0.084 V	0.091 M	0.143 M	0.051 V	0.114 M
0.070 M [1]	0.140 M	0.102 V	0.082 V	* 0.090 V	0.095 M	0.230 M	0.052 V	0.120 M
0.072 V	0.160 M	0.110 V	0.087 M	0.111 M	0.099 M		0.052 V	0.128 M
0 080 V	0.800 M	0.111 V	0.092 M	* 0.112 M	0,105 M		0.057 M	0.130 M
0.083 V	0.900 M	0.114 V	0.098 M	* 0.125 M	0.111 M		0.068 M	0.132 M
0.090 M		0.120 M	0.110 M	0.130 M	0.120 M		0.075 V	0.150 M
0.090 V		0.140 V	0.130 M	* 0.137 M			0.076 V	0.160 M
0.100 M		0.142 V		* 0.141 M			0.078 M	0.172 M
0.108 M		0.150 M		* 0.159 M			0.086 M	0.190 M
0.122 M		0.200 M		* 0.192 M			0.093 M	0.240 M
0.160 M		0.200 M					0.130 M	0.520 M
		0.220 M					0.160 M	
		0.420 M					0.160 M	
							0.180 M	
							0.320 M	
							0.410 M	

[1] Erreur vraisemblable.

[2] Les expériences où sont marqués des astérisques ont été déjà rapportées dans mon mémoire précédent (*Archives de physiol.*, 1882, t. X, p. 380).

(*a*) Les mots V et M signifient : V, survie; M, mort de l'animal.

TABLEAU II. — *Chlorure de potassium* (doses diverses).

POISSONS.	TORTUES.	GRENOUILLES.	PIGEONS.	COBAYES.	ÉCREVISSES.	LIMAÇONS.
0.12 V	0.30 V	0.19 V	0.30 V	* 0.22 V	0.18 V	0.39 V
0.12 V	0.35 V	0.33 V	0.35 V	0.39 V	0.21 V	0.50 V
0.30 V	0.40 V	0.36 V	0.35 V	* 0.43 V	0.22 V	0.52 V
0.35 V	0.42 V	0.43 M	0.35 V	* 0 43 V	0.27 V	0.56 V
0.38 V	0.43 V	0.43 V	0.40 V	0.43 V	0.27 V	0.60 V
0.41 V	0.44 M	0.43 M	0.45 V	0.45 M	0.29 M	0.60 V
0.42 M	0.47 M	0.50 V	0.45 V	0.50 V	0.34 M	0.60 V
0.11 V	0.50 V	0.50 M	0.45 M	* 0.53 V	0.35 M	0.65 M
0.44 V	0.50 M	0.53 V	0.46 V	0.55 M	0.40 V ¹	0.68 M
0.44 V	0.61 M	0.60 V	0.46 V	0.55 M	0.41 M	0.72 M
0.45 M		0.63 M	0.48 M	* 0.57 V	0.41 M	0.78 M
0.46 V		0.73 V ¹	0.50 V	0.60 M	0.51 M	0.80 M
0.47 M		0.90 M	0.54 V	* 0.63 M	0.64 M	0.82 V
0.50 V			0.55 M	* 0.66 M		0.93 V ¹
0.50 V			0.55 M	* 0.68 M		1.00 V ¹
0.50 M			0.56 M	0.70 V ¹		1.00 V ¹
0.55 M			0.60 M			1.05 M
0.56 M			0.67 M			1.15 M
0.72 M						1.30 V ¹
0.85 M						1.40 M

¹ Erreur vraisemblable.

TABLEAU III. — *Chlorure de rubidium* (doses diverses).

POISSONS.	TORTUES.	GRENOUILLES.	PIGEONS.	COBAYES.	LAPINS.	CHIENS [2].	ÉCREVISSES.	LIMAÇONS.
0.08 V	0.68 V	0.39 V	0.46 V	* 0.28 V	0.58 V	0.297 M	0.12 V	0.21 V
0.35 V	0.79 V	0.45 V	0.78 V	* 0.32 V	0.65 V	0.490 M	0.23 V	0.32 V
0.36 V	0.80 V	0.60 V	0.80 V	* 0.51 V	0.80 V	0.512 M	0.24 V	0.52 V
0.43 V	1.00 V	0.61 V	0.83 V	* 0.54 V	0.82 V	0.611 M	0.36 V	0.54 V
0.56 V	1.05 M	0.66 V	0.87 V	* 0.54 V	1.00 V	0.613 M	0.36 V	0.82 V
0.70 V	1.11 M	0.74 M [1]	0.94 V	* 0.70 V	1.06 M		0.36 M	0.82 V
0.73 M	1.14 M	0.78 V	0.94 M	* 0.70 V	1.09 V		0.45 V	0.85 V
0.74 M	1.48 M	0.80 V	1.01 V	* 0.70 V	1.12 M		0.45 M	0.92 V
0.75 M		0.92 V	1.07 V	* 0.71 V	2.30 M		0.51 M	0.93 V
0.77 M		0.93 M	1.09 V	0.79 V			0.53 M	1.05 V
0.82 M		0.95 M	1.09 M	0.89 V			0.56 M	1.06 V
0.84 V [1]		0.97 V	1.16 M	0.94 V			0.60 V [2]	1.14 V
0.85 M		1.00 M		0.95 V			0.61 M	1.14 V
0.91 V [1]		1.00 M		0.99 V			0.66 M	1.17 V
1.04 M		1.10 V		1.00 M			0.73 M	1.20 V
1.04 M		1.10 M		1.00 M			0.82 M	1.30 V
		1.18 M		* 1.09 V			0.82 M	1.36 V
		1.60 M		* 1.09 V			0.84 M	1.40 V
		1.80 M		1.10 M			1.08 M	1.40 V
		1.80 M		1.10 V			1.44 M	1.50 V
		2.00 M		1.13 M			2.28 M	1.60 M
		2.60 M		1.14 M			5.16 M	1.70 V
		3.80 M		1.20 M				1.77 V
				* 1.28 V [1]				1.83 M
				* 1.40 V [1]				2.00 M
				* 1.60 M				
				* 2.57 M				

[1] Erreur vraisemblable.
[2] Injection intraveineuse.

TABLEAU IV.

Doses mortelles minima[1].

NOMBRE d'expériences.	ESPÈCES.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	MOYENNES.
LXI	Limaçons	0.104	0.620	1.800	0.841
LVI	Écrevisses	0.055	0.280	0.400	0.245
LIII	Poissons (Tanches)	0.090	0.450	0.720	0.420
XXVIII	Tortues	0.135	0.480	1.030	0.548
LV	Grenouilles	0.145	0.500	0.990	0.545
XXXIV	Pigeons	0.084	0.520	1.100	0.568
LVIII	Cobayes	0.100	0.550	1.050	0.566
XX	Lapins	0.087	»	1.090	»
	Moyennes	0.100	0.486	1.022	0.533

TABLEAU V.

Bromures et iodures de lithium, de potassium et de rubidium (doses diverses).

BROMURE DE LITHIUM.			IODURE DE LITHIUM.			BROMURE DE POTASSIUM.		
POISSONS.	PIGEONS.	COBAYES.	POISSONS.	PIGEONS.	COBAYES.	POISSONS.	PIGEONS.	COBAYES.
0.088 V	0.033 V	0.079 V	0.047 V	0.042 V[1]	0.085 V	0.40 V	0.31 V	0.36 V
0.100 M	0.034 V	0.101 V	0.092 V	0.046 V	0.116 M	0.42 V	0.37 V	0.44 M
0.106 V	0.057 V	0.110 V	0.115 M	0.052 M	0.118 M	0.43 V	0.45 M	0.53 M
0.110 V	0.060 V	0.115 M		0.060 M		0.52 V	0.54 M	
0.120 V	0.061 M	0.122 M		0.070 M		0.52 V		
0.125 M	0.065 M	0.130 M		0.078 M		0.57 V		
0.130 M	0.085 M			0.091 M		0.61 M		
0.139 M	0.103 M					0.73 M		
0.150 M	0.123 M							
0.161 M								
0.165 M								
0.183 M								

[1] Ces pigeons ont survécu huit jours ; mais ils ont fini par mourir.

[1] Nous avons déjà présenté ce même tableau, qui résume nos premières recherches, avec quelques différences insignifiantes (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 26 octobre 1885).

IODURE DE POTASSIUM.			BROMURE DE RUBIDIUM.			IODURE DE RUBIDIUM.		
POISSONS.	PIGEONS.	COBAYES.	POISSONS.	PIGEONS.	COBAYES.	POISSONS.	PIGEONS.	COBAYES.
0.22 V	0.21 V	0.37 M	0.48 V	0.48 V	0.60 V	0.52 V	0.50 V	0.68 V
0.25 V	0.22 V	0.39 V	0.58 V	0.57 M	0.65 M	0.68 V	0.51 V	0.70 M
0.25 V	0.24 M		0.73 V	0.60 M	0.65 M	0.68 M [1]	0.51 M	
0.31 V	0.29 M		0.85 V	0.61 V		0.78 V	0.59 M	
0.39 M [1]	0.32 M		1.00 M	0.70 M		0.82 V	0.73 M	
0.41 V	0.33 M					0.85 M		
0.43 V	0.35 V [1]							
0.44 V	0.36 M							
0.50 V	0.37 M							
0.50 M								
0.56 M								

[1] Erreur vraisemblable.

De cette seconde série d'expériences, moins nombreuses malheureusement que celles qui portent sur les chlorures, on peut déduire les doses mortelles minima suivantes :

TABLEAU VI.

Doses mortelles minima.

NOMBRE d'expériences.	ESPÈCES.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	MOYENNES.
	1° BROMURES.				
XXV	Poissons.....	0.120	0.590	0.930	0.547
XVIII	Pigeons	0.080	0.410	0.590	0.383
XII	Cobayes..	0.112	0.400	0.620	0.376
	Moyennes.....	0.097	0.466	0.713	0.435
	2° IODURES.				
XX	Poissons.....	0.105	0.500	0.840	0.482
XXI	Pigeons	0.048	0.230	0.500	0.259
VII	Cobayes.....	0.100	0.380	0.690	0.390
	Moyennes.....	0.084	0.370	0.677	0.377

Nous pouvons présenter ces tableaux sous une autre forme,

de manière à comparer la toxicité des chlorures, des bromures et des iodures, et, d'autre part, à comparer dans son ensemble la toxicité des trois métaux susdits : lithium, potassium et rubidium; mais seulement pour les poissons, les pigeons et les cobayes.

TABLEAU VII.

Toxicité moyenne des trois métaux.

ESPÈCES.	CHLORURES.	BROMURES.	IODURES.	MOYENNES.
Poissons.....	0.419	0.547	0.482	0.483
Pigeons.....	0.568	0.353	0.259	0.393
Cobayes.....	0.566	0.376	0.390	0.444
	0.518	0.425	0.377	0.440

TABLEAU VIII.

Toxicité moyenne des bromures, chlorures et iodures.

ESPÈCES.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	MOYENNES.
Poissons.....	0.105	0.510	0.830	0.483
Pigeons.....	0.065	0.390	0.730	0.393
Cobayes.....	0.102	0.440	0.790	0.444
	0.091	0.447	0.783	0.440

Tels sont les faits expérimentaux.

Nous allons maintenant interpréter les résultats de ces nombreuses expériences.

VI

Effets des chlorures alcalins sur des animaux divers.

Peu d'expériences avaient été faites, antérieurement à ces

recherches, sur la toxicité comparée d'une même substance chez les animaux différents [1].

Il était cependant intéressant de voir si les animaux à sang chaud, à sang froid, de grande ou de petite taille, allaient subir de la même manière les effets du poison.

Un premier fait se dégage en toute évidence, c'est l'extrême sensibilité des écrevisses aux actions toxiques. Ainsi, alors que pour le chlorure de lithium la dose toxique moyenne chez les animaux divers est de $0^{gr},100$ de métal, la dose toxique est moitié moindre pour les écrevisses, soit $0^{gr},055$. Pour les chlorures de potassium et pour le rubidium il en est de même, et la moyenne des doses toxiques de ces divers métaux est, pour les écrevisses, de $0^{gr},238$, alors que, pour les autres animaux, elle est de $0^{gr},534$.

Cette différence considérable ne tient probablement pas à une sensibilité plus grande du centre nerveux de l'écrevisse aux actions toxiques; mais il s'agit d'une pénétration instantanée du poison dans le système circulaire, de manière que le système nerveux est aussitôt empoisonné.

En un mot, chez l'écrevisse, toutes les injections sont *injections intraveineuses*, c'est-à-dire que l'absorption est instantanée, au lieu d'être graduelle, comme dans les autres expériences.

A côté de cette sensibilité des écrevisses, il faut placer la grande résistance des limaçons, résistance qui ne porte pas sur le lithium, mais qui ne porte que sur le potassium et le rubidium, et spécialement sur le rubidium.

S'agit-il là d'une résistance plus grande du tissu nerveux

[1] Je trouve à cet égard le document suivant :

M. Anderson Stuart (cité dans le *Jahresberichte de Hofmann et Schwalbe*, 1882, p. 24), étudiant la dose toxique de nickel pour un kilogramme d'animal, a trouvé les chiffres suivants :

	gr.
Grenouilles	0.051
Pigeons	0.038
Cobayes	0.019
Rats	0.016
Chats	0.0064
Lapins	0.0057
Chiens	0.0045

ou de certaines conditions particulières d'absorption? Je ne saurais le dire. Toutefois, comme les limaçons sont empoisonnés par les mêmes quantités de lithium que les autres animaux, cela prouve que la résistance de leur système nerveux n'est guère plus considérable. La différence entre le lithium et les deux autres métaux alcalins consiste surtout en ce que le lithium s'élimine mal. Or, les limaçons mettent très longtemps à mourir, ce qui permet, dans le cas de l'empoisonnement par le potassium et le rubidium, une progressive élimination.

Aussi pencherais-je à croire que, si le potassium et le rubidium ont besoin d'être injectés à forte dose pour tuer des limaçons, c'est que chez ces mollusques la mort survient lentement, et alors que l'élimination graduelle a le temps de s'établir.

En laissant de côté les écrevisses et les limaçons, nous trouvons que les autres animaux se comportent tous à peu près de la même manière, la moyenne oscillant entre les chiffres de $0^{gr},419$ et de $0^{gr},568$.

Mais même ces variations peuvent être interprétées, et l'interprétation qui me semble la plus vraisemblable, c'est que les différences qu'on constate sont dues principalement à la pénétration plus ou moins rapide du poison, d'une part, et, d'autre part, à son élimination plus ou moins rapide.

Chez les poissons, l'injection pénètre très vite dans le sang; l'absorption, sans être aussi prompte que chez les écrevisses, est très rapide. De sorte que le maximum d'effet s'observe presque immédiatement après l'injection, tandis que, chez les animaux à sang chaud, la pénétration de la substance est plus lente : sauf certains cas accidentels, c'est un quart d'heure, une demi-heure, une heure et même deux heures après l'injection que s'observe le maximum d'effet. Les sels de potassium surtout, et spécialement les chlorures, sont très difficilement absorbés, et, comme je l'ai dit plus haut, il est presque impossible de tuer un chien par injection sous-cutanée de chlorure de potassium.

Malgré ces nuances, c'est un fait remarquable que cette égale sensibilité d'animaux divers aux poisons alcalins. Il

aurait pu exister des différences énormes, comme celles qu'on constate pour certains poisons végétaux — pour l'atropine, par exemple, qui tue un homme à la dose d'un centigramme, et qui, à la dose d'un gramme, ne tue pas un lapin. — Mais ce n'est pas cela qu'on observe, c'est l'identité de la sensibilité au poison pour des êtres vivants aussi divers que des poissons, des tortues et des pigeons.

L'intérêt de cette constatation est considérable. Comme nous le montrerons, ces poisons agissent chimiquement, et alors l'identité de la dose mortelle prouve l'identité de la constitution chimique des centres nerveux qui subissent l'action du poison. Chez les animaux d'ordres très différents, le système nerveux est donc constitué par les mêmes éléments chimiques, les mêmes éléments anatomiques, et il y a une toxicologie générale, comme il y a une physiologie générale.

Mais si des animaux on passe aux végétaux, on constate ce fait remarquable que le potassium n'est pas un poison. Cela prouve que le potassium n'est pas un poison de toute cellule vivante, mais seulement de la cellule nerveuse [1].

VII

Effets de la température extérieure.

Une condition qui, à ma connaissance, n'a pas encore été étudiée, et qui, cependant, doit être prise en sérieuse considération, c'est la température extérieure.

Mes expériences sur les chlorures ont été faites à la fin de l'été et au commencement de l'automne, par des températures moyennes de 15 à 23°, tandis que les expériences qui portent sur les iodures et les bromures ont été faites plus tard, en hiver, par des températures de 0 à 10°. Si alors on compare la sensibilité des poissons, pigeons et cobayes à ces diverses périodes, on voit un fait, qui paraît paradoxal et qui est en réalité fort simple : *en été les pigeons sont plus résistants*

[1] Voir mon mémoire précédent (*Arch. de Physiol.*, 1881, p. 380).

que les poissons, tandis qu'en hiver ils sont beaucoup moins résistants.

Le tableau suivant va en donner la démonstration.

Soit la dose nécessaire pour tuer les poissons égale à 100, nous avons :

TABLEAU IX.

SAISONS.	POISSONS.	PIGEONS.	COBAYES.	NATURE DES SELS.
Été.....	100	135	135	Chlorures.
Hiver.....	100	63	76	Bromures.
Hiver.....	100	62	80	Iodures.

Il me paraît impossible d'admettre que le chlorure de lithium soit plus toxique pour les tanches que pour les pigeons, alors que le bromure et l'iodure seraient plus toxiques pour les pigeons que pour les tanches. C'est, en effet, ce qui résulte des chiffres bruts donnés dans le tableau qui précède, et ce qui est plus évident encore, quand, au lieu de prendre la moyenne des sels des trois métaux, on ne prend que les sels de lithium.

TABLEAU X.

SAISONS.	POISSONS.	PIGEONS.	SELS.
Éte.....	0.090	0.084	Chlorures.
Hiver.....	0.120	0.060	Bromures.
Hiver.....	0.105	0.048	Iodures.

Au contraire, ce phénomène paradoxal s'explique très bien, si l'on songe aux conditions physiologiques différentes que crée le froid aux animaux à sang chaud et aux animaux à sang froid.

S'il est vrai que l'action toxique soit une action chimique, comme toutes nos expériences semblent le prouver, il s'ensuit que, comme toutes les actions chimiques, elle doit être exaltée par la chaleur et ralentie par le froid. Or, les tissus

des animaux à sang froid, c'est-à-dire à température variable, sont froids en hiver, chauds en été, se conformant à la température du milieu qui les entoure. Il s'ensuit que pendant l'hiver les actions toxiques, se passant dans un tissu froid, sont lentes et peu énergiques, tandis qu'en été, ayant lieu dans un tissu chaud, elles sont plus actives et plus puissantes [1].

Il n'y a alors rien de surprenant à voir des poissons exister longtemps en hiver à des doses qui, en été, seraient pour eux rapidement mortelles. C'est précisément l'inverse qui se voit pour les pigeons, et l'explication en est très simple.

Les sels de lithium, de potassium, de rubidium sont des poisons du système nerveux, et en particulier du système nerveux central, qui préside aux fonctions de nutrition et de résistance au froid. Le système nerveux d'un animal intact est sans cesse en lutte contre le froid extérieur, afin que la température interne ne varie pas; mais si, dans cette résistance au froid, le système nerveux est vaincu, l'animal se refroidit et meurt.

C'est ce qui se passe pour les pigeons empoisonnés en hiver. On affaiblit, par le poison, leur système nerveux, et la résistance au froid ne peut plus se faire, et l'animal meurt refroidi, épuisé.

La démonstration de ce fait est bien simple. Nous avons vu plus haut que la dose toxique du chlorure de lithium était en été pour les pigeons de $0^{gr},085$. J'ai donné à un pigeon, en hiver, une dose de $0^{gr},054$ du même sel, et la mort est survenue en moins de quarante-huit heures. Et, cependant, en été, des doses de $0^{gr}.056$, $0^{gr},072$ et $0^{gr},82$ n'ont pas été mortelles.

J'ai pris deux pigeons en hiver; mais l'un d'eux est resté au froid extérieur, voisin de 6°, tandis que l'autre a été placé à l'étuve. Celui de l'étuve (qui à la partie inférieure est d'en-

[1] J'ai montré (*Bullet. de la Soc. de biol.*, 1885, p. 289) que les poissons sont empoisonnés plus facilement quand la température de l'eau est chaude que quand elle est froide; et j'ai montré aussi que, pour les microbes, cette influence de la chaleur sur l'activité du pouvoir toxique s'observe très nettement. Une dose de 0.05 de mercure, qui est sans action sur la vie des microbes à 15°, est pour eux toxique et empêche leur développement à 40°.

viron 21°) a reçu $0^{gr},83$ de LiCl (en poids de Li), tandis que celui du froid a reçu $0^{gr},81$ du même sel. C'est celui qui a été exposé au froid qui est mort, tandis que l'autre est maintenant tout à fait rétabli et très bien portant.

La dose non toxique de chlorure de rubidium étant, d'après mes expériences de l'été, pour des pigeons, de $0^{gr},78$, $0^{gr},80$, $0^{gr},83$, $0^{gr},87$, j'ai, en hiver, à un pigeon que j'ai laissé au froid, injecté $0^{gr},73$ de ce même sel (en Rb), et il est mort en moins de quarante-huit heures.

Voici d'ailleurs toute une série d'expériences faites avec les chlorures de lithium et de rubidium, en hiver. On les comparera aux tableaux précédents.

Chlorure de lithium (pigeons).

Pigeons dans l'étuve.		Pigeons au froid.	
0.103	Mort.	0.081	Mort.
0.083	Vie.	0.056	Mort.
0.082	Vie.	0.052	Vie.
0.072	Vie.	0.050	Mort.
0.066	Mort [1].	0.045	Mort.
0.063	Mort [1].	0.043	Mort.
0.058	Mort [1].	0.043	Vie.
		0.032	Vie.
		0.025	Vie.

Chlorure de rubidium (pigeons).

Pigeons dans l'étuve.		Pigeons au froid.	
0.69	Vie.	0.73	Mort.
0.65	Vie.	0.55	Vie.
0.60	Vie.	0.44	Vie.
		0.40	Mort.
		0.39	Vie.

Ainsi, malgré quelques irrégularités, l'exposition au froid diminue énormément la dose toxique : alors qu'elle est en été de 0.084 pour le lithium, elle est en hiver, de 0.043, soit plus faible de moitié [2].

[1] Dans ces trois dernières expériences, par suite d'un accident, la température de l'étuve s'était abaissée.

[2] Je me suis assuré, par un dosage direct de chlore, de la teneur de mes solutions en métal.

Au contraire, chez les poissons, on voit un phénomène à peu près inverse[1].

Chlorure de lithium (poissons en hiver, par une température moyenne de 4° à 6°).

0.245	Mort en	8 jours.	0.124	Mort en	6 jours.
0.235	—	11 —	0.115	—	5 —
0.191	—	5 —	0.115	—	6 —
0.185	—	6 —	0.110	—	4 —
0.150	—	8 —	0.104	—	6 —
0.150	—	6 —	0.088	Vie.	
0.135	—	6 —	0.084	Mort en	6 —
0.126	—	11 —	0.084	Vie.	
0.125	—	8 —			

A vrai dire, ce n'est donc pas tant la dose mortelle qui varie chez les poissons avec la température extérieure que la durée de l'intoxication. En été, une dose de 0.15 de lithium tue un poisson sûrement et sans rémission en moins de vingt-quatre heures, tandis qu'il faut en hiver près d'une semaine pour que l'animal soit complètement mort.

La respiration se fait alors très lentement, d'une manière imparfaite. Le poisson est couché sur le flanc; ne faisant d'autres mouvements que de très rares et irrégulières contractions des ouïes; mais il n'en vit pas moins, et cet état persiste près d'une semaine. La peau est complètement décolorée, et, dès le second jour, le contraste est très frappant entre les poissons intacts qui sont très foncés, et les poissons intoxiqués qui sont tout à fait blancs, quoique respirant et se mouvant.

Ainsi le froid chez les poissons, s'il ne rend pas la dose mortelle nécessaire plus élevée, au moins rend les intoxications beaucoup plus lentes. L'élimination du poison ne se fait pas, et l'intoxication, même après une dose massive, est chronique. Quelle que soit la dose, la durée de la vie ne change pas[2]. On verra plus loin que l'injection de doses suc-

[1] Comparer à ces chiffres le tableau 1 où les expériences ont été faites en été.

[2] De même, dans l'empoisonnement par le curare, le temps nécessaire à

cessives confirme tout à fait ce fait de la lenteur dans l'intoxication et de l'impuissance dans l'élimination du poison.

En résumé la dose toxique mortelle est variable selon la température extérieure. Chez les animaux à sang froid, la dose toxique diminue avec la température; chez les animaux à sang chaud (au moins s'il s'agit de substances qui intoxiquent le système nerveux), elle augmente avec la température [1].

Ces faits relatifs à l'influence de la température montrent une fois de plus combien il est difficile en physiologie d'établir des règles absolues. Les conditions sont si variables, si changeantes, et elles exercent sur le sens des actions physiologiques une si puissante influence, qu'il faut être toujours extrêmement réservé dans ses conclusions. Nous ne dirons donc pas que, pour tuer un kilogramme d'oiseau, il faut une dose plus forte que pour tuer un kilogramme de poisson, mais seulement que le poisson est plus résistant en hiver que l'oiseau, et le poisson plus résistant en été que le pigeon.

Enfin nous dirons — et c'est là une conclusion très générale — que les doses toxiques sont en moyenne à peu près les mêmes, et que la sensibilité égale des animaux divers à l'action toxique d'un même poison (minéral) semble une vérité bien établie.

VIII

Rapports de la toxicité avec le poids atomique.

Nous touchons maintenant à la partie la plus intéressante du problème : à savoir la relation qui existe entre la puissance toxique et le poids atomique.

l'asphyxie varie à peine avec la dose de poison, du moment qu'on a atteint la dose nécessaire. Cela prouve bien que le poison agit sur un seul élément anatomique.

[1] Je suis porté à croire qu'il en est chez les cobayes comme chez les pigeons. Mais ils sont, contre le froid, mieux défendus par leur fourrure que les pigeons par leurs plumes. Au demeurant mes expériences sont moins nombreuses. Il est aussi évident que cette loi doit être plus vraie pour les petits animaux, dont la surface est peu développée, que pour les gros animaux, à déperdition calorique relativement minime.

En 1867, Rabuteau avait formulé une proposition ingénieuse, d'après laquelle les métaux sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé. Mais cette loi, qui paraît si simple, est, si on la prend dans les termes donnés par l'auteur, absolument fausse, comme le montrent les chiffres suivants, déduits des expériences cités plus haut[1].

TABLEAU XI.

Doses mortelles[2].

	EN POIDS de métal.	EN POIDS de sel.	POIDS MOYEN du métal.	POIDS MOYEN du sel.
Chlorure de rubidium	0.957	1.35		
Bromure de rubidium	0.713	1.35	0.782	1.46
Iodure de rubidium	0.677	1.69		
Chlorure de potassium	0.507	0.96		
Bromure de potassium	0.466	1.41	0.447	1.32
Iodure de potassium	0.370	1.59		
Bromure de lithium	0.097	1.20		
Chlorure de lithium	0.091	0.54	0.091	1.11
Iodure de lithium	0.084	1.59		

Par conséquent, le rubidium est moins toxique que le potassium, et le potassium moins toxique que le lithium, et cela, dans des proportions considérables, puisqu'il faut huit fois plus de rubidium que de lithium pour obtenir le même effet mortel.

Ainsi la loi de Rabuteau, telle qu'il l'a formulée, est manifestement erronée, au moins pour les chlorures alcalins[3].

[1] Il va sans dire qu'on ne doit pas l'appliquer, comme cependant Rabuteau avait eu la malheureuse idée de le faire, à d'autres métaux que ceux qui forment des séries homogènes. On ne peut comparer le rubidium au cuivre ou au platine, ou au magnésium. Toute analogie est impossible entre ces corps si profondément différents.

[2] Ces chiffres, pour être comparables, ne se rapportent qu'aux pigeons, poissons et cobayes.

[3] Rabuteau, qui était un excellent observateur, avait été, malgré le désir de voir sa théorie se justifier, forcé de reconnaître que sa loi ne peut pas s'ap-

Mais il est possible de pousser plus loin l'analyse de ces faits de toxicologie. En effet, on peut supposer, à priori, que les substances toxiques agissent chimiquement sur l'organisme, et alors leur action doit être proportionnelle, non à leur poids absolu, mais à leur poids moléculaire.

Pour prendre un exemple, les quantités de chlorures, de bromures ou d'iodures de lithium, de potassium ou de rubidium, qui décomposent par double décomposition une molécule d'acétate d'argent, sont proportionnelles aux poids moléculaires, c'est-à-dire qu'il faudra, pour une dose de 168 grammes d'acétate d'argent, les doses des :

Chlorure de rubidium.....	120 gr	soit	85	de Rb
Bromure —	165	—	85	—
Iodure —	212	—	85	—
Chlorure de potassium.....	74	—	39	de K
Bromure —	119	—	39	—
Iodure —	166	—	39	—
Chlorure de lithium	42	—	7	de Li
Bromure —	87	—	7	—
Iodure —	134	—	7	—

Ainsi les doses également efficaces seront proportionnelles aux poids moléculaires.

Nous allons faire cette application aux doses mortelles minima, afin de chercher si, à ce point de vue, il n'y aurait pas identité entre les divers sels métalliques.

pliquer au lithium, et il avait admis que le lithium ne rentre pas dans le groupe des métaux alcalins, proposition qui est évidemment inadmissible, la série des métaux alcalins étant tout à fait homogène. Nous verrons plus loin que, dans la fonction périodique de Mendeleeff, le lithium, le potassium et le rubidium forment un groupe primordial, tandis que le césium et le sodium forment un groupe intermédiaire.

TABLEAU.

TABLEAU XII.

Doses mortelles moléculaires minima [1].

		LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	MOYENNE.
Chlorures..	Poissons	0.0126	0.0115	0.0095	0.0109
	Tortues	0.0193	0.0123	0.0121	0.0146
	Grenouilles	0.0207	0.0129	0.0109	0.0148
	Pigeons	0.0120	0.0133	0.0129	0.0127
	Cobayes	0.0147	0.0141	0.0123	0.0137
	Lapins	0.0124	»	0.0128	0.0126
	Moyenne	0.0152	0.0128	0.0116	0.0132
Bromures..	Poissons	0.0171	0.0151	0.0109	0.0144
	Pigeons	0.0086	0.0104	0.0070	0.0087
	Cobayes	0.0160	0.0103	0.0073	0.0112
	Moyenne	0.0139	0.0119	0.0084	0.0114
Iodures ...	Poissons	0.0150	0.0128	0.0098	0.125
	Pigeons	0.0069	0.0059	0.0059	0.062
	Cobayes	0.0143	0.0100	0.0081	0.104
	Moyenne	0.0121	0.0095	0.0079	0.0097
Moyenne générale		0.0143	0.0111	0.0093	0.0115

[1] Nous éliminons de ce tableau les limaçons et les écrevisses qui, pour les raisons données plus haut, s'éloignent notablement des autres animaux. Pour effectuer ce calcul, nous avons simplement divisé les poids indiqués précédemment par le poids atomique du métal en question. Ainsi la dose de 0.100, donnée comme limite pour le lithium, devient $\frac{0.100}{7}$, soit 0.0143, etc.

Si nous prenons les poids, non plus de métal, mais de sel, en comparant leur poids moléculaire à leur poids toxique, nous avons les chiffres suivants. Ils nous prouvent bien que la dose toxique nécessaire est, en poids absolu, d'autant plus considérable que le poids moléculaire est plus élevé.

	Dose toxique.	Poids moléculaire.
	gr	gr
RbI	169	212
KI	159	166
LiI	159	134

En étudiant ce tableau, on y trouve nombre de faits intéressants que nous allons essayer de mettre en lumière :

1° Par suite des raisons données plus haut, on ne peut comparer les expériences faites en été et les expériences faites en hiver. C'est ce qui explique les divergences notables qu'on trouve, à ce point de vue, entre les doses moléculaires toxiques de l'été et celles de l'hiver (principalement pour le lithium).

2° On ne peut comparer rigoureusement les animaux à sang chaud et les animaux à sang froid. Il faut donc établir nos comparaisons seulement entre les mêmes animaux, et pour des expériences faites à la même température.

3° En tenant compte de ces faits, on voit que l'identité est vraiment remarquable entre ces divers sels métalliques toxiques, si l'on n'envisage que leurs poids moléculaires. Ainsi, la dose mortelle de lithium et la dose mortelle de rubidium, chez les lapins, sont exactement proportionnelles au poids moléculaire (0.0124 et 0.0128).

	Dose toxique.	Poids Moléculaire.
	gr	gr
KBr	141	119
RbBr	135	165
RbCl	135	120
LiBr	120	87
KCl	96	74
LiCl	54	42

Ce qui nous donne les rapports suivants pour la dose toxique de la molécule de ces sels.

	gr
LiBr	138
KCl	130
LiCl	126
KBr	119
LiI	118
RbCl	112
KI	95
RbBr	81
RbI	79

Ces chiffres sont assez proches les uns des autres pour que nous regardions comme bien vraisemblable que c'est tel ou tel poids de la molécule qui est toxique, et non tel ou tel poids absolu du sel.

De même, chez les pigeons, nous avons les doses suivantes, très voisines :

TABLEAU XIII.

SAISONS.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	NATURE DES SELS.
En été.....	0.012	0.013	0.013	Chlorures.
En hiver.....	0.009	0.010	0.007	Bromures.
En hiver.....	0.007	0.006	0.006	Iodures.

4° En prenant les maxima des variations, malgré les causes d'erreurs expérimentales, malgré les divergences dues à des espèces variables et à des températures variables, nous trouvons que le maximum est de 0.0171 (bromure de lithium pour les poissons) et le minimum de 0.0059 (iodure de rubidium pour les pigeons). Soit une différence de 1 à 3, différence qui est assurément très grande, mais qui est bien moindre cependant que la différence du poids atomique du lithium et du rubidium. Autrement dit : si le lithium et le rubidium étaient, à poids égal, également toxiques, on devrait trouver, non pas une différence de 1 à 3, mais une différence de 1 à 12 dans la quantité nécessaire pour amener la mort.

5° Par là, se peut déduire cette loi qui paraît très importante ; c'est que les substances chimiques similaires agissent sur l'organisme proportionnellement, non à leur poids absolu, mais à leur poids moléculaire. Il se passe quelque chose d'analogue à cette décomposition de l'acétate d'argent dont nous donnions plus haut l'exemple. De même que pour la décomposition de l'acétate d'argent on envisage les poids moléculaires et non les poids absolus ; de même, pour empoisonner un même poids d'animal vivant, il faut un même poids moléculaire d'un de ces sels alcalins. De là cette conclusion qui est de la plus haute importance, c'est que les poisons agissent *chimiquement*, à la manière des substances chimiques.

6° Si nous prenons la moyenne générale, nous trouvons le chiffre : 0.0115. Nous pouvons donc calculer ainsi à peu près la quantité de métal qui sera toxique. Soit un animal d'un kilogramme et un sel alcalin quelconque (dont l'acide n'aura

pas de propriété toxique), soit P le poids atomique de ce métal, la quantité de substance nécessaire pour tuer l'animal sera : $P \times 0.0115$ [1].

7° Mais, quelle que soit l'identité de ces divers sels métalliques, il n'en reste pas moins des différences notables dans la toxicité des métaux alcalins, même à molécule égale, comme le prouvent les chiffres suivants, déduits des moyennes des tableaux qui précèdent :

TABLEAU XIV.

MÉTAUX.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	MOYENNES.
Chlorures.....	0.0152	0.0135	0.0116	0.0134
Bromures.....	0.0139	0.0119	0.0084	0.0114
Iodures.....	0.0121	0.0095	0.0079	0.0097
Moyenne générale.....	0.0143	0.0111	0.0093	0.0115

Par conséquent, dans ces trois séries d'expériences, toujours la molécule du sel de lithium a été moins toxique que la molécule du sel de potassium, toujours la molécule du sel de potassium a été moins toxique que la molécule du sel de rubidium. Ces faits sont de toute évidence, et ils ressortent avec une clarté indiscutable du tableau XIV [2].

[1] Pour prendre un exemple et donner une application numérique immédiate, quelle sera la dose de sulfate de rubidium nécessaire pour tuer un lapin d'un kilogramme? Elle sera de $P \times 0.0115$, c'est-à-dire de 0.98 environ, ce qui répond à environ 1.5 du sulfate anhydre. Nous pouvons donc ainsi déterminer *a priori* la dose mortelle d'une substance que nous n'avons pas expérimentée.

[2] Nous pouvons présenter ce tableau sous une forme plus saisissante, en ne donnant que les moyennes.

TABLEAU XV.

Doses toxiques moléculaires.

	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	MOYENNES.
Chlorures.....	131	129	116	125
Bromures.....	139	119	84	114
Iodures.....	121	95	79	97
Moyennes.....	113	114	93	112

Nous n'avons pas introduit les décimales ; dans l'espèce, cela est inutile;

8° Donc, nous pouvons formuler cette double loi :

A. *Pour des substances chimiques similaires, les doses toxiques sont à peu près proportionnelles au poids moléculaire, non au poids absolu.*

B. *Pour des poids moléculaires égaux, les métaux alcalins sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé.*

Cette transformation de la loi posée par Rabuteau est indispensable, car, en la prenant telle qu'il l'avait formulée, on commet une erreur considérable. C'est à molécule égale et non à poids égal, que les métaux à poids atomique élevé sont plus toxiques que les métaux à poids atomique faible.

Même cette augmentation de toxicité est faible, puisque la dose toxique étant de 100 pour le lithium, elle sera de 79 pour le potassium et de 63 pour le rubidium.

En outre, il faudrait bien se garder de généraliser en pareille matière. Les sels alcalins agissent selon toute vraisemblance d'une manière analogue, et ils portent leur action sur le même tissu ; on ne doit donc pas les comparer avec d'autres qui agissent différemment, avec les sels d'argent, par exemple, qui ne peuvent s'éliminer; avec l'oxyde de carbone, qui se combine aux globules rouges; avec le curare, qui est un poison des terminaisons nerveuses, etc. D'autre part, le poison agissant vraisemblablement sur le système nerveux, les plantes, qui n'ont pas de système nerveux, se comporteraient sans doute suivant des lois tout à fait différentes[1].

car il s'agit ici d'un rapport. Ce tableau diffère un peu du précédent; car nous y avons introduit seulement, dans les chiffres relatifs aux chlorures, les expériences portant sur pigeons, poissons et cobayes, tandis que le tableau XV contient les expériences faites sur tous les animaux sauf écrevisses et limaçons.

[1] Dans mon premier mémoire (*Arch. de Physiologie*, 1888, p. 884), en comparant le lithium, le sodium, le potassium, le rubidium et le césium, j'avais cru pouvoir dire que les métaux alcalins sont différemment toxiques, même si l'on rapporte leur puissance toxique à leur poids atomique. J'avais été induit en erreur par la très faible toxicité du sodium. Il est certain que le sodium, faisant partie intégrante de l'économie, ne peut être considéré comme une substance toxique au même titre que le lithium, le rubidium et le potassium, qui sont des éléments étrangers à nos tissus.

De plus, même au point de vue chimique, le sodium forme un groupe inter-

9° En comparant les chlorures, les bromures et les iodures, on trouve que les chlorures sont moins toxiques que les bromures, et les bromures moins que les iodures. Et cette loi offre une très grande régularité. Si la toxicité moyenne des iodures est de 100, celle des bromures sera de 126, et celle des chlorures de 139 (en poids moléculaire).

Mais, si nous reprenons un des tableaux donnés plus haut, relativement aux doses toxiques absolues, nous pouvons en déduire, pour le chlore, le brome et l'iode, les chiffres suivants, qui expriment, en poids absolu, la dose toxique.

Dose toxique de chlore.....	0.47
Dose toxique de brome.....	0.97
Dose toxique d'iode.....	1.22

Ainsi, par rapport au poids absolu, l'iodure est moins toxique que le bromure, et le bromure moins toxique que le chlorure, tandis que, par rapport au poids moléculaire, c'est précisément l'inverse qui est vrai. Or c'est seulement cette quantité moléculaire qui est intéressante ; et alors, nous pouvons formuler cette troisième loi ;

C. *A poids moléculaire égal, le chlore, le brome et l'iode (combinés aux métaux alcalins) sont à peu près également*

médiaire, au moins d'après la classification de M. Mendeléeff et de M. Lothar Meyer, ce qui lui donne peut-être des propriétés physiologiques quelque peu différentes. Il ne rentre pas dans la série périodique primaire Li, K, Rb, Cs.

Nous ne devons donc pas faire entrer le sodium en ligne de compte; car le mot intoxication par un chlorure alcalin signifie, selon toute vraisemblance, déplacement du chlorure de sodium normal du système nerveux par un autre sel alcalin hétérogène.

Quant au césium, mes expériences étaient trop peu nombreuses pour en déduire quoi que ce soit de définitif. Je me propose de reprendre cette étude du césium.

Si donc nous faisons l'élimination du sodium et du césium, nous trouvons dans mes expériences antérieures les données suivantes :

7	milligrammes	de lithium	intoxiquent	de l'animal vivant	70	grammes.
39	—	de potassium	—	—	67	—
85	—	de rubidium	—	—	53	—

Ces chiffres sont très concordants, et ils prouvent en outre que, à poids moléculaire égal, les métaux alcalins sont à peu près également toxiques, mais que ceux dont le poids atomique est élevé sont un peu plus toxiques à *molécule égale*).

toxiques ; mais ils le sont d'autant plus que leur poids atomique est plus élevé.

10° Les différences qu'on constate entre les divers animaux sont, selon toute vraisemblance, dues en majeure partie à l'absorption plus ou moins rapide, d'une part ; et, d'autre part, à l'élimination plus ou moins rapide. Comme avec le lithium l'élimination est très lente, et permet alors à l'absorption de se faire complètement, les causes d'erreur sont faibles ; aussi les chiffres obtenus avec le lithium sont-ils très réguliers[1]. Au contraire, avec le potassium qui est mal absorbé, les erreurs sont fréquentes, mais, en répétant les expériences, on a vu qu'on arrive à un chiffre voisin du chiffre vraisemblable.

IX

Effets des mélanges de sels.

S'il est vrai que ces substances salines agissent sur l'organisme moléculairement, pour ainsi dire, en se substituant aux sels normaux de nos humeurs ou de nos tissus, il s'ensuit qu'en mélangeant des sels, qui ont par hypothèse une action analogue, on devra obtenir le même effet que si l'on agissait avec un seul de ces sels.

Cette démonstration était intéressante à faire, car elle prouverait que l'action de ces divers sels est au fond identique, puisqu'on peut remplacer, je suppose, un tiers de molécule de chlorure de rubidium par un tiers de molécule de chlorure de lithium et un autre tiers de ce même chlorure de rubidium par un tiers de molécule de chlorure de potassium.

Autrement dit encore ; étant donné un animal d'un kilogramme, la dose toxique sera une molécule de substance saline, et cela, quelle que soit cette molécule, qu'elle soit constituée par un mélange de sels divers (dont l'ensemble formera une molécule) ou bien par un sel unique.

C'est la démonstration à postériori de ce fait fondamental que nous avons indiqué dans le cours de ce travail, à

[1] Sauf le cas où il y a de grandes différences dans la température extérieure.

savoir que les substances toxiques agissent chimiquement.

A cet effet, j'ai préparé une solution des trois chlorures, de rubidium, potassium, et lithium, dans des proportions telles, qu'il y eût 1^{gr} de lithium pour 5^{gr},57 de potassium, et 12^{gr},14 de rubidium. C'est-à-dire, en divisant ces doses par le poids atomique, de manière qu'il y eût, dans le même volume de la dissolution, un tiers de molécule de chacun de ces sels.

Cette solution mélangée a été injectée, comme si elle était une solution saline simple, à différents animaux.

Dans le tableau qui va suivre, nous indiquerons quelles ont été les doses toxiques de lithium, de potassium et de rubidium.

TABLEAU XVI.

Doses toxiques des chlorures mélangés.

LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.
	POISSONS.			TORTUE.	
0.013 V	0.077 V	0.160 V	0.037 M	0.210 M	0.440 M
0.019 V	0.106 V	0.230 V		PIGEONS.	
0.026 V	0.140 V	0.310 V	0.016 V	0.092 V	0.200 V
0.037 V	0.210 V	0.440 V	0.025 V	0.138 V	0.300 V
0.038 V	0.220 V	0.450 V	0.030 M	0.170 M	0.360 M
0.038 M	0.220 M	0.450 M	0 031 M	0.170 M	0.380 M
0.040 V	0.230 V	0.470 V	0.031 M	0.170 M	0.380 M
0.042 M	0.240 M	0.510 M	0.033 M	0.190 M	0.400 M
0.049 M	0.280 M	0.600 M	0.033 V	0.190 V	0.400 V
0.059 M	0.310 M	0.680 M		COBAYES.	
0.060 M	0.340 M	0.740 M	0.030 V	0.190 V	0.380 V
0.060 M	0.340 M	0.740 M	0.034 M	0.190 M	0.410 M
0.090 M	0.510 M	1.130 M	0.038 V	0.210 V	0.420 V

Il ressort des chiffres que la dose toxique est la suivante :

TABLEAU XVII.

ESPÈCES.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.
Poissons	0.038	0.220	0.450
Pigeons	0.027	0.150	0.340
Cobayes	0.035	0.200	0.420

Si l'on compare ces chiffres aux doses moyennes que nous avons indiquées plus haut pour les chlorures, nous trouvons :

Pour le lithium :

Poissons.....	0.038	au lieu de	0.087
Pigeons.....	0.027	—	0.084
Cobayes.....	0.035	—	0.100

Pour le potassium et le rubidium le même fait s'observe[1].

Si les doses ainsi obtenues sont à ce point faibles, comparées aux doses des chlorures isolés, cela tient sans nul doute à ce que ces diverses substances, agissant synergiquement, surajoutent leur action. C'est une *somme* que l'on obtient. Il en serait tout différemment, si ces poisons n'agissaient pas à la manière des substances chimiques.

D'ailleurs on se rendra mieux compte de ces effets en calculant non plus par le poids absolu, mais par le poids moléculaire.

Voici les calculs des poids moléculaires, c'est-à-dire du poids absolu de lithium divisé par son poids atomique, plus le poids absolu de potassium divisé par son poids atomique, plus le poids absolu de rubidium divisé par son poids atomique. Il est clair que, dans ce cas, nous aurons un tiers de molécule de chlorure de lithium, un tiers de molécule de chlorure de potassium, et un tiers de molécule de chlorure de rubidium.

TABLEAU XVIII.

Doses toxiques moléculaires des chlorures mélangés.

ESPÈCES.	LITHIUM.	POTASSIUM.	RUBIDIUM.	TOTAL.
Poissons..... ...	0.0054	0.0054	0.0094	0.0162
Pigeons.....	0.0039	0.0039	0.0039	0.0117
Cobayes.....	0.0050	0.0050	0.0050	0.0150

Je noterai que ces expériences avec les chlorures mélangés ont été faites en hiver; ce qui tend, comme nous l'avons dit, à augmenter la toxicité pour les pigeons et à la diminuer pour les poissons.

Or les doses toxiques moléculaires des chlorures isolés sont, d'après un des tableaux donnés plus haut (Tableau XII), en moyenne, de 0.0115. On voit que c'est à peu près le chiffre auquel nous arrivons pour la somme des trois chlorures mélangés, injectés chez le pigeon ; et c'est, à peu de chose près, ce que nous donne encore la somme de ces trois chlorures pour les poissons et les cobayes [1].

Nous pouvons donc déduire de ces faits la loi suivante :

D. *Les sels alcalins agissent synergiquement ; et, en les mélangeant les uns aux autres; l'effet produit est la somme de leur action.*

X

Effets des injections successives.

Par suite de la lenteur des éliminations, si l'on fait une série d'injections successives, on observe parfois le phénomène de l'accumulation de la substance toxique dans l'organisme, quelque surprenant que paraisse ce fait avec des substances aussi diffusibles et aussi faciles à éliminer que les sels des métaux alcalins. Voici quelques expériences à cet égard : elles ont été faites sur les poissons.

Expérience I.

Le 1er jour.....	0.82	de Rb I	
Le 5e jour.....	0.105	de Li Cl	vie.
Le 14e jour.....	0.105	—	mort.

Expérience II.

Le 1er jour.....	0.39	de K Cl	
Le 7e jour.....	0.32	de K Cl	mort rapide.

Expérience III.

Le 1er jour.....	0.106	de Li Br	
Le 6e jour.....	0.071	—	mort.

[1] Mais, chez les poissons, les effets du froid ont dû faire varier beaucoup les résultats. En été les doses de Li Br et de Li Cl, par exemple, qui n'ont pas tué les poissons en hiver, eussent été rapidement mortelles.

Expérience IV.

Le 1er jour.....	0.25	de KI	
Le 9e jour	0.25	—	vie.

Expérience V.

Le 1er jour.....	0.42	de K Br	
Le 5e jour.... .	0.43	—	vie.

Expérience VI.

Le 1er jour.....	0.52	de K Br	
Le 15e jour.....	0.52	—	vie. (?)

Expérience VII.

Le 1er jour.....	0.40	de K Br	
Le 15e jour	0.40	—	mort.

Expérience VIII.

Le 1er jour.....	0.110	de Li Br	
Le 15e jour	0.082	— Li Cl	mort.

Expérience IX.

Le 1er jour.....	0.44	de KI	
Le 9e jour	0.44	—	mort au 12e jour.

Expérience X.

Le 1er jour.....	0.50	de KI	
Le 6e jour.....	0.50	—	mort au 8e jour.

Expérience XI.

Le 1er jour.....	0.163	de Li Br	
Le 6e jour	0.163	—	mort au 8e jour.

Expérience XII.

Le 1er jour.....	0.150	de Li Br	
Le 14e jour.....	0.150	—	mort au 17e jour.

Expérience XIII.

Le 1er jour.....	0.41	de KI	
Le 11e jour.....	0.41	—	mort au 30e jour (?)

Encore que les faits ci-dessus exposés ne soient pas sans exception, on voit cependant bien cette accumulation des substances toxiques dans l'organisme des poissons. Ainsi, en donnant à 5, 6, 10 et même 15 jours d'intervalles, la même dose au même poisson, on arrive à le tuer.

Par exemple (expér. I), un poisson qui a survécu à la dose de 0.105 de Li Cl, meurt à la suite de l'injection de la même dose, faite neuf jours après. De même, dans les expériences VII et X. Les expériences II, III et VIII, sont surtout démonstratives. En effet, la dose injectée six jours et quinze jours après, est moindre que la dose primitive qui n'avait pas entraîné la mort.

Je ne prétends pas ranger les sels alcalins parmi les poisons qui ne s'éliminent pas : je crois seulement que, chez les poissons, cette élimination est très lente, puisque, même quinze jours après la première injection, la même dose, et même une dose plus faible, nouvellement injectée, produit un effet mortel.

Chez les pigeons, il ne semble pas en être de même ; mais l'expérience est assez compliquée, car l'épuisement de l'animal et la suppuration qui suit l'injection sous-cutanée rendent une conclusion formelle assez incertaine. Cependant l'élimination paraît être assez rapide. Ainsi un pigeon qui avait reçu, le 13 novembre, une injection de 0.34 de KCl, reçut le lendemain, vingt-quatre heures après, une injection nouvelle de 0.32 de KCl, et il survécut.

Il y aurait évidemment sur ce point, de nouvelles expériences à entreprendre, et elles seraient d'autant plus intéressantes qu'elles permettraient de résoudre, au moins dans un certain sens, la nature de l'action toxique. S'il est vrai que les poisons alcalins ne s'éliminent pas, cela prouve qu'ils formeraient dans l'organisme une sorte de combinaison par substitution au chlorure de sodium qui serait difficilement dissociable, et qui, une fois formée, resterait dans l'organisme, probablement dans la trame du système nerveux, à l'état de composé de sel alcalin avec l'albumine, composé qui remplace la combinaison normale du chlorure de sodium avec l'albumine. Je me propose de reprendre ces faits à l'aide

de cette méthode, qui donnera assurément des résultats intéressants.

XI

Effets généraux des poisons alcalins.

Tous ces sels alcalins semblent agir de la même manière, et, comme nous l'avons dit, porter leur action sur le système nerveux. Ces effets sont affaiblissement général de l'organisme, titubation, hébétude, refroidissement, affaiblissement de la motilité et de la sensibilité, affaiblissement de la nutrition et diminution rapide du poids.

Il est presque impossible de dire sur quelle partie du fonctionnement des centres nerveux cette action toxique porte principalement. A vrai dire, *toute l'innervation est atteinte*, tout le système nerveux est empoisonné.

Tandis que ces sels, injectés dans les veines, sont des poisons du cœur; injectés sous la peau, ils sont des poisons de l'innervation. Aussi le contraste est-il frappant entre les doses énormes nécessaires pour être mortelles, quand l'injection est sous-cutanée, et les doses relativement faibles qui suffisent quand l'injection est faite directement dans le système circulatoire.

Je donnerai quelques chiffres relativement à l'influence des sels alcalins sur le poids général du corps, et on verra quelles chutes rapides ils provoquent.

Expérience I. — Pigeon de 312 grammes. Injection de 0.50 de Rb I.

	Poids [1].	
23 novembre.....	312 gr	100
24 —	280	89
25 —	267	85
26 —	255	82
27 —	248	80
28 —	240	77
29 —	237	76

[1] Dans les chiffres qui suivent, la première colonne indique le poids absolu du pigeon; la seconde le poids relatif, en supposant qu'avant l'expérience, son poids était de 100 grammes.

	Poids.		
	gr		
30 novembre.....	222	71	
1er décembre.....	220	71	
2 —	216	71	

Exp. II. — Pigeon de 348 grammes (mis au froid). Injection de 0,057 de LiBr.

	Poids.		
	gr		
23 novembre.....	348	100	
24 —	300	86	
25 —	277	79	
26 —	265	76	mort.

Exp. III. — Pigeon de 345 grammes (mis à l'étuve). Injection de 0,060 de LiBr.

	Poids.		
	gr		
23 novembre.....	345	100	
24 —	345	100	
25 —	260	75	
26 —	240	70	
27 —	257	71	
28 —	242	70	
29 —	235	69	
30 —	298	86	
1er décembre.....	275	79	
2 —	270	79	
3 —	305	88	
4 —	285	81	

Exp. IV. — Pigeon de 325 grammes. Injection de 0.51 de RbI. (Au froid.)

	Poids.		
	gr		
23 novembre.....	325	100	
24 —	300	92	
25 —	279	86	
26 —	262	80	
27 —	248	76	
28 —	235	70	
29 —	225	65	
30 —	209	60	
1er décembre.....	191	55	mort.

Cette expérience est instructive ; elle semble montrer que l'animal meurt, non par les effets immédiats et directs du poison, mais par suite de l'affaiblissement du système nerveux, qui n'a su résister ni au froid, ni à la dénutrition graduelle, rapide, qu'accuse bien la décroissance quotidienne du poids.

Exp. V. — Pigeon de 305 grammes. Injection, le 26 novembre, de 0.061 de Li Br. (Au froid.)

	Poids.		
26 novembre	305 gr	100	
27 —	265	87	
28 —	241	80	
29 —	230	76	
30 —	212	70	
1er décembre	198	65	mort.

Cette expérience, comparée aux expériences II et III, est aussi des plus intéressantes, puisque trois pigeons ont reçu la même dose de Li Br. Les deux qui étaient au froid sont morts en perdant, l'un 24 0/0, l'autre 35 0/0 de leur poids. Le troisième, mis à l'étuve, a survécu, après avoir perdu un moment 31 0/0 de son poids ; puis il s'est remis de cette atteinte profonde, car il n'avait pas besoin comme les autres de résister au froid. On pourrait donc dire, dans une certaine mesure, que les pigeons, empoisonnés en hiver par les sels de lithium, meurent de froid.

Exp. VI. — Pigeon de 275 grammes (mis à l'étuve). Injection de 0.072 de Li Cl.

	Poids.	
8 décembre	275 gr	100
9 —	220	80
10 —	190	69
11 —	180	65
12 —	172	60
13 —	198	72
14 —	190	69
15 —	180	65
16 —	178	64
22 —	182	66

Exp. VII. — Pigeon de 285 grammes (mis à l'étuve). Injection de 0.054 de Li Br [1].

		Poids. gr	
8	décembre	285	100
9	—	252	88
10	—	230	80
11	—	270	94
12	—	250	88
13	—	247	87
14	—	251	88
15	—	258	90
16	—	255	89
22	—	280	98

Exp. VIII. — Pigeon de 294 grammes. Injection de 0.69 de Rb Cl. (Mis à l'étuve.)

		Poids. gr	
8	décembre	294	100
9	—	260	88
10	—	245	83
11	—	248	84
12	—	242	82
13	—	250	85
14	—	252	86
15	—	259	88
16	—	253	86
22	—	260	88

Exp. IX. — Pigeon de 318 grammes. Injection de 0.032 de Li Cl. (Au froid.)

		Poids. gr	
8	décembre	318	100
9	—	230	72
10	—	250	78
11	—	235	73
12	—	245	76
13	—	250	78
14	—	255	80
15	—	248	77
16	—	246	76
22	—	240	74

[1] Comparer cette expérience à l'expérience II où un pigeon est mort après avoir été soumis au froid, ayant reçu 0.057 de Li Br.

Exp. X. — Pigeon de 320 grammes. Injection de 0.025 de Li Cl.
(Au froid.)

		Poids.	
		gr	
8	décembre.....	320	100
9	—	280	89
10	—	340	107
11	—	325	101
12	—	320	100
13	—	320	100
14	—	322	100
15	—	340	107
16	—	325	101
22	—	390	122

Exp. XI. — Pigeon de 254 grammes. Injection de 0.036 de Li I.
(Au froid.)

		Poids.	
		gr	
8	décembre.....	245	100
9	—	182	74
10	—	190	77
11	—	184	75
12	—	190	77
13	—	180	72
14	—	200	80
15	—	205	81
16	—	205	81
22	—	258	105

Exp. XII. — Pigeon de 300 grammes. Injection de 0.033 de Li Br.
(Au froid.)

		Poids.	
		gr	
8	décembre.....	300	100
9	—	250	83
10	—	230	77
11	—	260	87
12	—	240	80
13	—	235	78
14	—	240	80
15	—	250	83
16	—	252	84
22	—	312	104

Il semble résulter de ces expériences, d'une part, que la diminution de poids se fait dans les deux ou trois, ou quatre jours qui suivent l'expérience. Au bout de ce temps, trois phénomènes peuvent se passer; ou bien l'animal continue à perdre de son poids, et alors il meurt (quand la perte de poids est d'environ 40 0/0) ou bien son poids reste stationnaire, ou bien il reprend le dessus, et revient à son poids normal. Mais le détail de ces diverses influences exige évidemment une étude toute spéciale qui ne peut prendre place dans ce mémoire.

Chez les poissons et les tortues, on n'observe qu'une diminution minime dans le poids du corps, ce qui s'explique bien par la lenteur, chez ces animaux, des phénomènes chimiques de nutrition ou de dénutrition [1].

Les faits indiqués plus haut montrent que les éléments du système nerveux qui président à la nutrition et à l'assimilation, sont lésés. La dénutrition se fait continuellement, presque sans effort; elle a lieu également sur les animaux sains et sur les animaux malades. Mais ce qui exige un travail actif du système nerveux, c'est la nutrition; et un système nerveux intoxiqué, épuisé, ne saurait y suffire. Par conséquent, la dénutrition s'opère seule, sans qu'il y ait, pour y remédier, une nutrition correspondante; et alors l'animal perd chaque jour de son poids, sans pouvoir réparer les pertes quotidiennes nécessaires. Ingestion, digestion, absorption, se font chez les animaux sains et malades, à peu près de la même manière; mais, chez les animaux malades (empoisonnés), quoiqu'ils mangent, à ce qu'il me semble, un peu plus que les autres, la dénutrition est active, et chaque jour le poids de l'animal va en diminuant.

On pourrait faire encore d'autres hypothèses. Mais je me contente d'appeler l'attention des physiologistes et des médecins sur ces phénomènes.

[1] Il me paraît que cette dénutrition rapide sous l'influence des sels de potassium, de rubidium et de lithium a une certaine importance. On n'a pas suffisamment essayé, en médecine, l'action des sels de lithium ou de rubidium comme succédanés des sels de potassium, dont on connaît bien l'action dénutritive souvent utile. Cela mériterait, je crois, d'être tenté par les médecins.

XII

Action sur les nerfs du goût.

Il m'a paru assez digne d'intérêt de chercher comment les divers chlorures se devaient comporter, non plus sur le système nerveux central, mais sur les terminaisons nerveuses. Pour cela, j'ai fait, avec mon ami E. Gley, des expériences sur la gustation [1]. Il est évident que la limite de la sensibilité gustative nous donnera (quoique d'une manière approximative) la limite de l'excitabilité des nerfs du goût aux sels alcalins.

Ces expériences, pour le détail desquelles je renvoie au mémoire original, nous ont donné les résultats suivants :

TABLEAU XIX.

Doses limites [2].

MÉTAUX.	CHLORURES	BROMURES.	IODURES.	MOYENNE.
Lithium	0.06	0.055	0.05	0.055
Sodium	0.17	0.13	0.10	0.130
Potassium	0.30	0.30	0.25	0.280
Rubidium	0.50	0.50	0.30	0.500
Moyenne générale	0.26	0.24	0.22	0.24

Si l'on prend le poids atomique de ces *doses sapides limites*, tout à fait comparables entre elles, comme l'ont été précédemment les doses toxiques limites, nous trouvons les chiffres suivants, qui indiquent la dose sapide moléculaire.

Lithium	0.0078
Sodium	0.0056
Potassium	0.0072
Rubidium	0.0059

[1] *Bull. de la Soc. de biol.*, 19 décembre 1885, page 741.

[2] En poids de métal, par litre de liquide.

C'est là une concordance très remarquable, étant donnée l'incertitude des notions objectives formées par le sens du goût. Nous pouvons donc établir la même loi que plus haut, à savoir que les substances sapides (qui sont comparables entre elles), réagissent sur les nerfs périphériques de la gustation, à la manière des agents chimiques, c'est-à-dire proportionnellement, non au poids absolu, mais au poids moléculaire.

De même, en associant entre eux les divers sels, nous les avons vus ajouter leur action gustative l'un à l'autre. L'effet observé est une *somme ;* et les sels alcalins, mélangés les uns aux autres, surajoutent leurs effets. Ainsi, en mélangeant un quart de molécule de chlorure de rubidium avec un quart de molécule de chlorure de lithium, un quart de molécule de chlorure de sodium et un quart de molécule de chlorure de potassium, nous avons obtenu à peu près les mêmes effets que si nous avions mis une molécule entière d'un seul de ces sels. Cela prouve bien qu'ils agissent de la même manière, et sur les mêmes éléments chimiques du même tissu anatomique (terminaisons gustatives nerveuses).

Il y a là évidemment une confirmation intéressante des faits indiqués dans les chapitres précédents.

Conclusion.

La conclusion de ce long travail sera courte, et on peut la formuler à peu près ainsi.

Les actions toxiques sont des actions chimiques. Elles se font suivant les mêmes lois. Donc, pour des substances qui portent leur action sur les mêmes éléments anatomiques, les doses mortelles sont proportionnelles non aux poids absolus, mais aux poids moléculaires.

III

SUR LE TÉTANOS RYTHMIQUE CHEZ LES MUSCLES D'INVERTÉBRÉS,

Par le Dr **H. de VARIGNY**,

Licencié ès-sciences naturelles, Lauréat de la Faculté de Médecine.

J'ai eu l'occasion, pendant un séjour de plus de six mois à la station de Zoologie et Physiologie expérimentales de Banyuls-sur-Mer[1], en 1884-1885, de voir un grand nombre de types animaux et de faire beaucoup d'expériences concernant la physiologie de la contraction musculaire, sur les invertébrés. Une partie des résultats que j'ai pu obtenir se trouve consignée dans mes *Recherches expérimentales sur la contraction musculaire chez les invertébrés*[2], mais j'en ai volontairement négligé plusieurs pour pouvoir reprendre certains points avec quelque détail. Le tétanos rythmique me paraît mériter une étude spéciale, plus développée que celle que j'en ai donnée. Malgré les études de Ranvier, puis celles de Ch. Richet et de Romanes, qui se sont produites simultanément, on ne sait pas grand chose sur ce curieux phénomène. Je n'ai pas la prétention de l'expliquer, il faudra encore bien des recherches pour en arriver là, mais je voudrais noter les conditions dans lesquelles il s'est présenté à moi. Les faits ont

[1] Laboratoire dépendant de la Sorbonne, créé et dirigé par M. H. de Lacaze-Duthiers.

[2] In *Archives de Zool. expér. et gén.* t. III *bis* (2e série), 1885.

toujours leur utilité, leurvaleur propre : je ne donnerai pas autre chose, pour le moment, que des faits.

Il est aisé de définir le tétanos rythmique : on sait que c'est un tétanos dans lequel la contraction permanente est remplacée par une série de contractions plus ou moins régulièrement rythmées, plus ou moins vives, plus ou moins nombreuses, alternant avec des périodes de repos, d'immobilité, non moins variables.

Ces contractions et décontractions alternatives se produisent pendant toute la durée de l'excitation, bien que celle-ci reste uniformément fréquente (courants interrompus) et intense.

Les animaux chez lesquels j'ai étudié le tétanos rythmique, sont le *Pagurus angulatus,* le *Pagurus callidus* et le *Portunus puber*, tous trois des crustacés ; l'*Eledone moschata* et la *Sépia officinalis*, mollusques à fibres lisses très développées au point de vue fonctionnel ; le *Rhizostoma Cuvieri*, belle méduse dont j'ai pu avoir quelques échantillons poussés par les vents et courants du large vers le laboratoire même. J'exposerai mes résultats en prenant chaque animal tour à tour et d'une façon spéciale : ils sont loin d'avoir la même importance pour chacun de ceux-ci, mais il est intéressant de noter tous les degrés du même phénomène, depuis le degré le plus faible jusqu'au plus prononcé.

Pagurus angulatus. Ce crustacé, qui n'est autre chose qu'un fort gros Bernard l'Hermite, se loge dans les coquilles abandonnées, selon l'exemple de tous ses congénères. Il est muni de pinces solides, dont le test est découpé d'une façon abrupte et anguleuse : de là son nom ; ce Pagure n'est pas très abondant à Banyuls, pas autant que le *Pagurus Prideauxii*, par exemple, mais j'ai pu en avoir quelques exemplaires en très bon état, et constater nettement la présence du tétanos rythmique.

Les conditions de l'expérience furent les suivantes :

Exp. CCXCIII (23 mars 1885).

Pince de *Pagurus angulatus* pêché du jour même. Je la dispose sur le myographe et la tends par un poids de 10 grammes. Je sectionne la

pointe du doigt immobile de la pince, de façon à glisser jusqu'au muscle une électrode mince. L'autre électrode est introduite dans le muscle à travers la membrane qui relie le propodite au carpopodite. Le courant qui est utilisé dans l'expérience est un courant galvanique fourni par deux piles Daniell, grand modèle. Dès que le muscle est préparé, je commence l'expérience en faisant passer un courant descendant (pôle négatif au doigt, pôle positif à l'articulation du carpe).

Je n'obtiens pas de tétanos rythmique. Je prends quelques graphiques néanmoins, puis, des circonstances imprévues m'obligent à interrompre l'expérience pendant 25 minutes. En la reprenant, je change le sens des courants : je les fais devenir ascendants ; le tétanos rythmique se manifeste. Le graphique rappelle, au début, celui du tétanos ascendant, incomplet, tel qu'on l'obtient sur un muscle peu agile; c'est-à-dire que les ascensions partielles sont lentes, et ne sont suivies d'aucun relâchement. Arrivé au maximum de son raccourcissement, le muscle commence à présenter le tétanos rythmique véritable. Il se relâche légèrement, puis il se raccourcit de nouveau, plusieurs fois de suite. Il en résulte une série d'ondulations, peu accentuées, il est vrai (5 millimètres de hauteur environ), mais très nettes néanmoins. La régularité du rythme n'est pas frappante : celui-ci est assez variable : il varie de deux à quatre contractions par seconde.

Mes expériences sur le *Pagurus angulatus* ayant été peu nombreuses, je n'ai pas eu occasion de chercher de nouveau à constater l'existence du tétanos rythmique : du reste il a été assez net pour qu'une seule constatation fût suffisante.

Pagurus callidus. Au lieu de faire porter mes recherches sur le muscle de la pince, comme chez le *Pagurus angulatus*, je me suis particulièrement occupé du muscle caudal qui présente certaines particularités fonctionnelles intéressantes. En effet, chez ce crustacé qui appartient encore à la catégorie des Bernard l'Hermite, et qui habite dans les éponges, le plus souvent, le muscle caudal a, comme chez ses congénères, une fonction fort différente de celle du muscle de la pince. Pour être utile, ce dernier doit pouvoir surtout rester longtemps contracté; la ténacité est la qualité qui lui est le plus nécessaire pour maintenir sa proie, pour se défendre, etc. Le premier, au contraire, pour être utile doit être surtout très agile, très rapide; sa contraction doit être brève, et il n'est pas nécessaire que l'état de contraction puisse se prolonger longtemps ; sa fonction est de retirer dans le fond

de l'éponge le corps de l'animal quand il est menacé d'un danger quelconque. A ces différences de but physiologique correspondent des différences fonctionnelles très nettes, ainsi que l'on peut s'en assurer par la comparaison des graphiques fournis par les muscles de la pince et de la queue, chez un même animal. La contraction du muscle caudal est

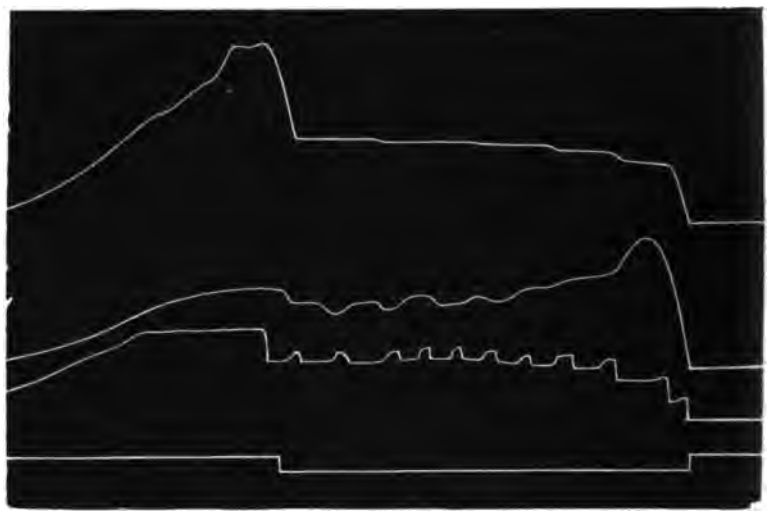


Fig. 1.

Tracé de *Pagurus callidus* (muscle caudal) montrant divers degrés du tétanos rythmique. Le graphique supérieur et l'inférieur sont fournis par un courant descendant ; le moyen, par un courant ascendant. La contraction de clôture est suivie de quelques légères oscillations dans le tracé supérieur, et de contractions très nettes dans les tracés moyen et inférieur : elles sont dues à un commencement de tétanos rythmique. (Expér. 313 et 315.)

brève, rapide et de peu de durée ; celle du muscle de la pince est plus allongée, mais en revanche le muscle se relâche moins rapidement. En somme, le premier agit plus lentement, mais plus longuement ; le second plus vite, mais pendant un temps moins long.

La tétanisation du muscle de la pince se fait avec beaucoup de facilité ; cela était facile à prévoir étant donné son rôle ; celle du muscle caudal est moins aisée ; ce muscle conserve

avec difficulté l'état de raccourcissement tétanique, ce qui ne surprend guère non plus.

Le tétanos rythmique s'observe souvent chez le muscle caudal du *Pagurus callidus*, et sous des formes plus ou moins nettes.

Les graphiques ci-joints fournissent de bons exemples des différences que l'on peut observer.

Dans le premier tracé (*fig.* I) nous constatons la forme la simple du tétanos rythmique.

Les conditions expérimentales sont presque les mêmes que

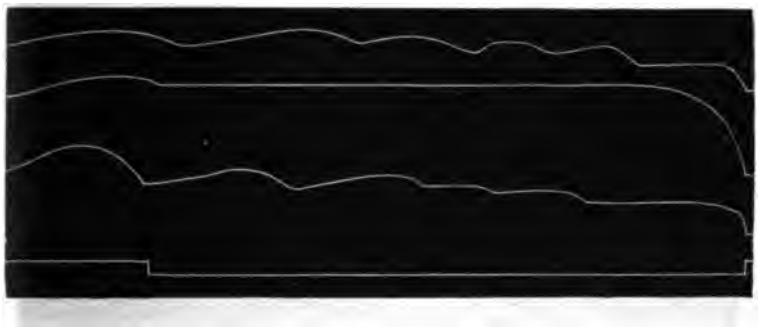


Fig. 2.

Tracé de *Pagurus callidus* (muscle caudal). Les tracés supérieur et inférieur sont obtenus avec des courants descendants; le moyen, avec un courant ascendant. Le tétanos rythmique est très marqué dans le premier et le dernier graphiques; les contractions en sont amples (la figure est réduite au tiers environ),le rythme est assez peu régulier. (Expér. 306.)

dans l'expérience sur le *Pagurus angulatus;* même myographe, deux piles Daniell; le poids tenseur est de 15 grammes au lieu de 10. Le muscle caudal est séparé de l'abdomen et est sorti de la gaine tégumentaire qui l'entoure.

Avec le premier tracé pris avec le courant ascendant, il se produit entre la clôture et la rupture, c'est-à-dire, pendant le passage du courant, quelques très faibles oscillations; celles-ci sont beaucoup plus marquées avec le courant ascendant. Le muscle se relâche partiellement, mais il se contracte ensuite un peu, de temps en temps, et d'une façon très nette. Dans le dernier tracé, enfin, celui du bas, les oscillations sont plus

nettes encore, bien qu'elles soient peu amples ; elles ne sont pas d'un rythme très régulier.

La figure que nous venons d'analyser ne présente que des contractions faibles ; on en observe de beaucoup plus fortes dans les mêmes conditions. La figure 2 en fournit la preuve. Elle a été prise avec un muscle curarisé; le poids=15 grammes; le courant était fourni par deux piles Daniell, comme précédemment. On voit que les contractions sont plus amples que dans le tracé précédent.

Les courants galvaniques ne sont pas seuls capables de pro-

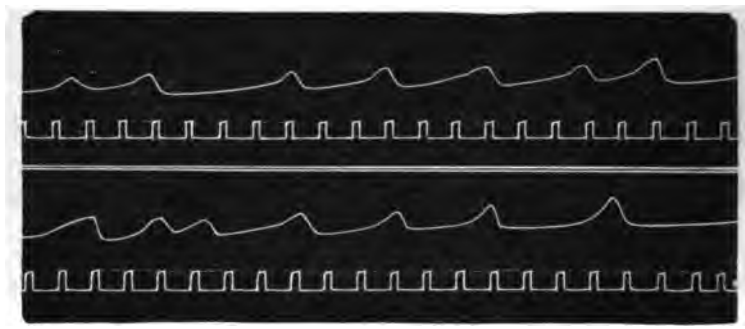


Fig. 3.

Tracé de *Pagurus callidus* (muscle caudal). Tétanos rythmique sous l'influence d'excitations de courants induits rythmées à 14 par seconde. Le tracé inférieur est la suite du supérieur. Comme tous les autres tracés, il se lit de droite à gauche. (Expér. 269.)

voquer le tétanos rythmique ; les courants induits y arrivent tout aussi bien. Je n'ai pas remarqué que le tétanos rythmique accompagnât plutôt les uns que les autres. Le nombre des excitations nécessaires pour le provoquer paraît pouvoir osciller dans certaines limites assez étendues. La figure 3 montre la production du tétanos avec quatorze excitations doubles ; la figure 4 montre la production du même phénomène avec quarante excitations doubles. Les contractions sont évidemment plus amples dans le dernier de ces deux tracés, mais ceci est peu important, l'amplitude pouvant varier sous l'influence de beaucoup de causes extrinsèques. Dans ni l'un ni

l'autre cas on ne trouve un rythme bien régulier : pourtant le premier est, à cet égard, beaucoup plus près d'y atteindre que le dernier où se constatent toutes les irrégularités.

Portunus puber. — Ce crabe, qui est un des plus vifs et des plus agiles des crabes de nos côtes, m'a présenté une fois le phénomène du tétanos rythmique, durant le passage d'un courant ascendant (2 Leclanché, moyen modèle). Les contractions rythmiques furent faibles, mais néanmoins très appréciables; le rythme était assez irrégulier. Chez cet animal, comme chez

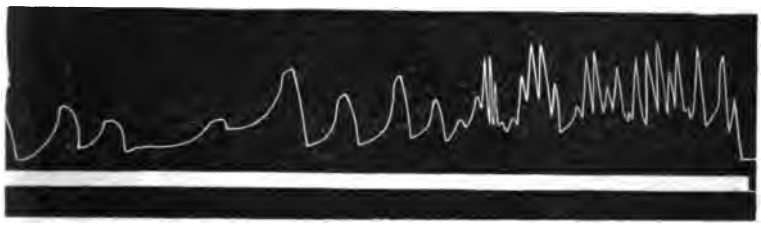


Fig. 4.

Tracé de *Pagurus callidus* montrant la production du tétanos rythmique, sous l'influence de courants faradiques fréquemment interrompus (40 excitations doubles par seconde; bobine à 0; vitesse maxima du régulateur Verdin petit modèle). (Expér. 305.)

le *Pagurus angulatus*, c'est le muscle de la pince que j'ai utilisé pour mes expériences.

C'est chez le *Rhizostoma Cuvieri* que le tétanos rythmique atteint son développement le plus parfait, et se présente avec le plus de fréquence; il m'a même paru que le tétanos ordinaire ne peut s'obtenir qu'exceptionnellement : pour ma part, je n'en ai constaté l'existence que dans une seule occasion, où des excitations nombreuses d'induction provoquèrent l'apparition d'un tétanos *ascendant incomplet;* encore pourrait-on regarder celui-ci comme un tétanos rythmique ascendant. Sans nier du tout la possibilité d'obtenir le tétanos complet, je constaterai que je ne l'ai pas observé dans mes expériences.

La façon dont j'ai préparé les muscles du Rhizostome est la suivante. L'ombrelle de cette méduse porte à sa face inférieure-interne, accolée à l'épaisse masse gélatineuse qui la

Fig. 5.
Tracé fourni par un muscle de *Rhizostoma Cuvieri*, montrant comment se comporte un muscle peu excitable. L'excitabilité se produit et se développe graduellement. (Expér. 342.)

constitue, une couche d'éléments musculaires striés disposés circulairement, et dont l'action est de rétrécir l'ouverture de l'ombrelle, et de favoriser ainsi la respiration et la locomotion simultanément. Je découpe dans cette ombrelle un segment plus ou moins allongé, et j'en détache la couche musculaire en laissant accolée à celle-ci une petite épaisseur de la masse gélatineuse pour ne point risquer de dilacérer les fibres musculaires qui sont très minces et délicates ; je place cette bande musculaire sur le myographe comme un muscle quelconque. Il faut avoir soin de découper cette bande à une certaine distance du bord de l'ombrelle pour ne point détacher avec elle d'organes nerveux ; ceux-ci, on le sait, sont logés dans des points spéciaux du pourtour de cette partie du corps. Dans ces conditions on peut se servir du même muscle pendant plusieurs heures, à la condition de l'humecter de temps à autre ; on peut faire des emprunts à la même méduse pendant plusieurs jours, ce qui est fort utile en hiver, où ces animaux viennent rarement à la côte, à cause des mauvais temps.

Le tétanos rythmique se présente aussi bien avec des courants galvaniques qu'avec les courants faradiques. Dans l'un et l'autre cas les phénomènes sont les

mêmes : il n'y a pas de différence essentielle ni même secondaire. Il est un même fait qui se rencontre dans toutes les expériences que l'on peut faire sur le Rhizostome, et qu'il est bon de ne jamais oublier. Il est très rare que le muscle, quand on l'excite pour la première fois, ou quand on l'a laissé reposer pendant quelques minutes, réagisse immédiatement : il faut, le plus souvent, consacrer un certain nombre d'excitations à réveiller l'excitabilité. En général, les premières excitations, mêmes fortes, laissent le muscle immobile : celui-ci ne bouge pas. Ce n'est qu'après quelque temps qu'il commence à se contracter, faiblement d'abord, et

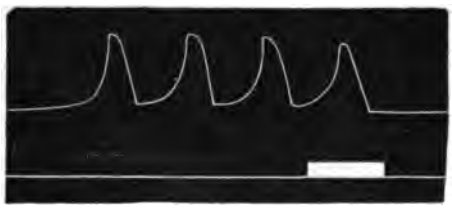


Fig. 6.

Tracé de *Rhizostoma Cuvieri* montrant l'influence persistante exercée par une excitation tétanisante sur un muscle très excitable. Malgré la cessation des excitations, le rythme est réveillé, et le muscle continue de se contracter. (Expér. 346.)

à des intervalles espacés, puis, avec vigueur et rapidement. Ce fait est constant ; il ne faut pas l'oublier : et il se manifeste avec une netteté parfaite dans le tétanos rythmique.

Si, par exemple, dès le début d'une expérience, l'on excite le muscle par des courants galvaniques assez intenses, on sera fort étonné de voir le muscle rester immobile : il faut plusieurs secondes, parfois même plusieurs minutes (en général il en faut bien une ou deux) pour que l'excitation provoquée par le passage du courant produise son effet. Au contraire, si l'on excite de la même façon un muscle qui vient d'être soumis à des excitations quelconques, pourvu qu'elles ne l'aient ni épuisé, ni altéré, la réaction commencera très tôt, et le muscle se mettra presque immédiatement à réagir. Dans le premier cas, les contractions sont très faibles et espa-

cées au début, pour devenir progressivement plus amples et plus nombreuses ; dans le deuxième cas, elles sont dès le début vigoureuses et fréquentes. Il peut même arriver qu'une excitation de courte durée, mais intense, arrive à réveiller l'excitabilité à tel point que le muscle continue à se contracter, après cessation de l'excitation (*fig.* 6).

Le tracé donné plus haut (*fig.* 5) répond au deuxième cas plutôt qu'au premier, mais le muscle est un peu fatigué, ce qui lui enlève de l'ampleur dans la contraction. Pour bien montrer le phénomène dont il s'agit, il faudrait reproduire des tracés très longs et très grands, ce qui n'est guère possible. D'ail-

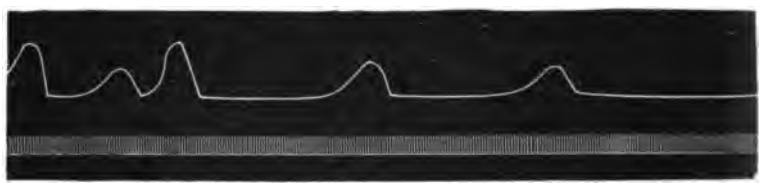


Fig. 7.

Tracé fourni par un muscle de *Rhizostoma Cuvieri* peu excitable. Les réactions sont assez espacées, mais elles gagnent en amplitude à mesure qu'elles se succèdent. Comparer avec la figure 8. (Expér. 36.)

leurs les explications qui précèdent suffisent pour bien faire comprendre ce fait.

Le passage d'un courant galvanique suffit donc à produire un tétanos rythmique. Comme les caractères de ce tétanos sont identiques à ceux du tétanos par faradisation, nous allons en venir de suite à ce dernier, et ce que nous en dirons devra être considéré comme s'appliquant aussi bien au tétanos rythmique produit par les courants galvaniques.

Selon le cas, avons-nous dit, les premières réactions provoquées par l'excitation continue sont plus ou moins fortes, ou bien elles ne se produisent que très tardivement ; cela dépend des phénomènes qui ont précédé l'expérience, selon que le muscle a été excité, ou bien selon que l'on a laissé écouler une période de repos plus ou moins longue. Le muscle qu'on excite pour la première fois, ou que l'on reprend après un

repos prolongé, *ne réagit pas* au début : il lui faut un certain nombre ou une certaine durée d'excitations pour qu'il commence ou recommence à se contracter. Celui qui a été excité peu de temps auparavant se contracte immédiatement ou presque immédiatement, selon qu'il conserve plus ou moins le souvenir organique des excitations passées, selon qu'il est plus ou moins en état de stimulation latente. Entre le premier et le deuxième cas, il y a tous les passages, si l'on considère des muscles que l'on excite à des intervalles successifs de plus en plus prolongés.

Voilà pour les cas particuliers. Nous pouvons maintenant voir quel est le phénomène général. Nous excitons un muscle de Rhizostome, que se passe-t-il? Au bout d'un temps variable, il commence à réagir. Sauf le cas où l'on opère sur un muscle que l'on vient d'exciter il y a deux ou trois minutes au plus, les premières réactions sont plus faibles que les suivantes. Le muscle se contracte faiblement, puis se relâche et demeure immobile; il recommence après un instant de repos et il continue de la sorte. La contraction gagne en amplitude et en fréquence jusqu'à ce qu'elle soit parvenue à un certain apogée qu'elle ne dépasse pas : elle s'y maintient plus ou moins longtemps; on voit alors de belles contractions, bien rythmées, et d'un rythme vraiment régulier, de même amplitude et à tous les égards identiques entre elles. Cette période d'état, qui a fait suite à la période d'augment, dure un certain temps. Mais bientôt les signes de déclin se manifestent; ils sont au nombre de trois : les contractions sont moins amples, elles sont moins fréquentes, elles sont moins régulières. Ces trois caractères peuvent se mélanger en proportions variables : souvent l'un d'eux l'emporte sur les autres, et imprime au tracé un aspect particulier. Le tracé ci-joint (*fig.* 8) indique assez bien les trois phases que nous venons d'énumérer. Il est cependant un point à indiquer pour que l'interprétation du graphique se fasse d'une façon correcte. Je compte les deuxième, troisième et quatrième lignes comme correspondant à la période d'état, malgré que la hauteur de la contraction dans les troisième et quatrième lignes soit inférieure à celle que l'on observe dans la deuxième.

Cela peut surprendre; mais il faut tenir compte d'un

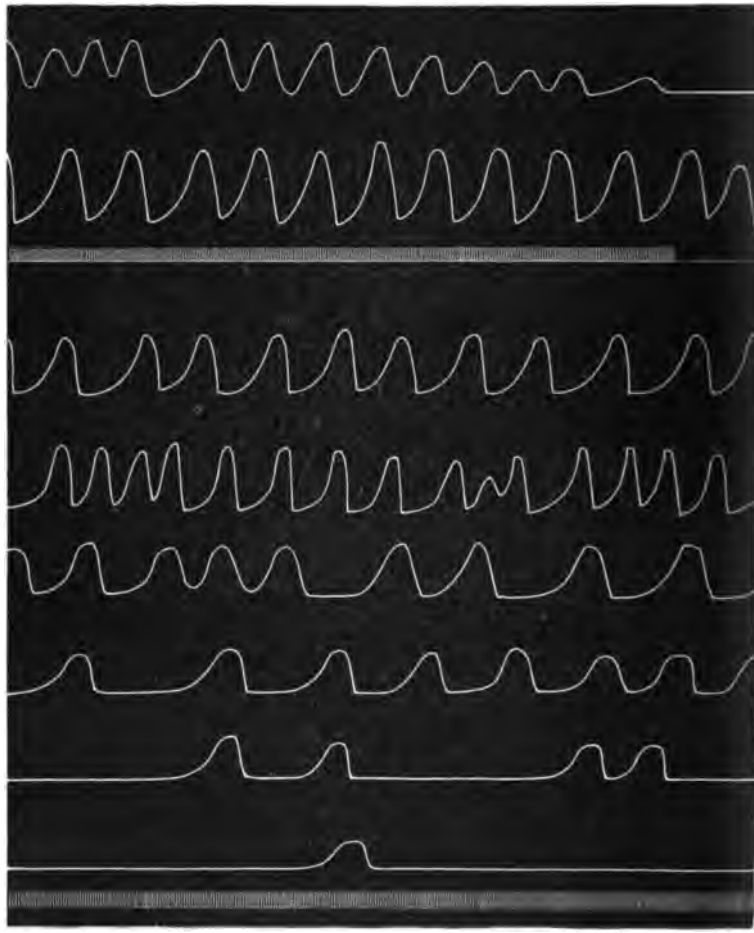


Fig. 8.

Tracé de *Rhizostoma Cuvieri*, montrant le tétanos rythmique. Chaque ligne correspond à un tour du cylindre enregistreur. L'expérience a duré de onze à douze minutes. La ligne supérieure correspond au début de l'expérience (1er tour) ; la deuxième, au 2e tour ; la dernière, au 8e tour. La ligne des excitations est figurée en deux points : leur rythme et leur intensité sont invariables du début à la fin de l'expérience. La période d'augment occupe la première ligne; la période d'état occupe les deuxième, troisième et quatrième lignes ; à la cinquième, le déclin commence. (Expér. 370.)

fait qui ne se voit pas sur ce graphique et qui ne peut être constaté qu'en adoptant un certain dispositif : c'est que, tant que durent les périodes d'augment et d'état, *le muscle se raccourcit ;* chaque fois qu'il s'est contracté, il se relâche d'une longueur un peu moindre que celle dont il s'est raccourci : il en résulte que les contractions ne peuvent pas avoir, durant la période d'état, confirmé la même ampleur que durant la période d'augment. A vrai dire, la deuxième

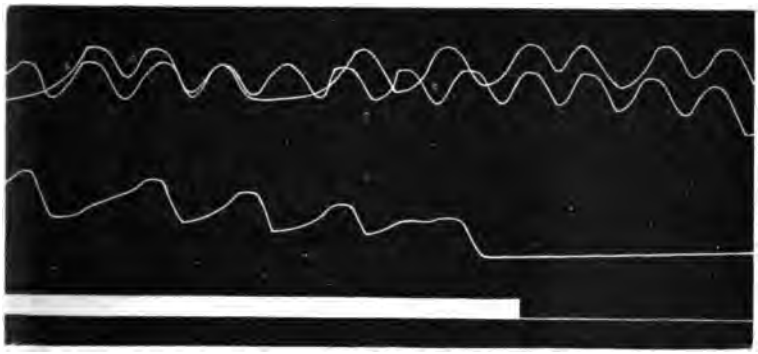


Fig. 9.

Rhizostoma Cuvieri indiquant le raccourcissement progressif du muscle durant la phase d'augment du tétanos rythmique. Le tracé est pris en laissantfaire trois tours au cylindre (régulateur petit modèle de Ch. Verdin) sans déplacer le myographe. (Expér. 344.)

ligne fait plutôt partie de cette dernière phase que de la période d'état.

Pour montrer ce raccourcissement progressif du muscle durant la période d'augment, il suffit de laisser faire deux ou trois tours au cylindre, sans déplacer le myographe ; on peut alors apprécier fort bien l'importance du phénomène que nous venons d'indiquer.

La figure 9 est un bon exemple de ce fait, et se comprend sans qu'il soit besoin de la commenter bien longuement. La ligne inférieure correspond au début de l'expérience ; celle qui vient au-dessus correspond au deuxième tour ; la troisième, la plus élevée, correspond au troisième tour ; je fais cesser les excitations au moment où les deux lignes se sont à peu

Fig. 10.

Tracé de *Rhizostoma Cuvieri* montrant comment se développe l'excitabilité, à mesure que les excitations se succèdent. Il y a une addition latente très nette pour la première excitation. (Expér. 341.)

près rejointes. On voit que, jusqu'au troisième tour, le muscle s'est constamment raccourci tout en présentant le tétanos rythmique ; il avait une tendance à se tétaniser complètement.

Ce phénomène est le parallèle de celui qu'a observé Bowditch sur le cœur en opérant avec des excitations isolées.

La même expérience, faite au moment où le muscle commence à se fatiguer, c'est-à-dire à la fin de la période d'état, démontrerait le fait inverse ; à partir de ce moment, en effet, le muscle, à chaque contraction, se relâche plus qu'il ne s'est contracté ; il s'allonge dans son ensemble ; il se produit le phénomène inverse de celui qui s'est présenté au début. Non seulement il est inverse, mais, dans le sens inverse, il est plus prononcé, car, à la fin d'une expérience, le muscle est sensiblement plus long qu'il ne l'était au début : c'est un phénomène que j'ai constaté à maintes reprises, et que je ne puis ne pas signaler en passant.

Telle est la façon dont le tétanos rythmique se présente chez le Rhizostome.

Cette forme du tétanos est à vrai dire la seule que j'aie constaté chez cet animal, malgré de nombreuses expériences et malgré que je me sois placé dans les conditions expérimentales qui suffisent d'ordinaire à assurer la production du tétanos vrai. Il est vrai que chez d'autres animaux, tout en me plaçant dans ces mêmes conditions, j'ai obtenu tantôt le tétanos vrai, tantôt et plus rarement le tétanos rythmique: les conditions expérimentales ne sont donc pas tout. C'est là la conclusion où j'en voulais venir, car si le tétanos rythmique est un phénomène qui doit pouvoir se rencontrer dans beaucoup de muscles, il semble qu'il doit se rencontrer surtout chez les muscles dont l'action est normalement rythmique ; il semble que chez ces muscles la propriété de se contracter rythmiquement est plus particulièrement développée, que le rythme est inhérent aux muscles et non aux nerfs comme l'a montré M. Ranvier pour le cœur[1]. En résumé, le tétanos rythmique se présente de la façon suivante chez le Rhizostome.

Le muscle se contracte faiblement pour commencer, à des intervalles assez longs, comme l'a vu Ranvier sur la pointe du cœur chez le lapin et la grenouille ; la contraction gagne ensuite en hauteur, devient plus fréquente et plus régulière, et en même temps le muscle se relâche moins qu'il ne se raccourcit ; il en résulte que, dans son ensemble, il se raccourcit : le graphique entier représente un escalier à marches très douces. A la période d'augment succède la période d'état ; les contractions sont assez amples, régulières et fréquentes ; le muscle se relâche autant qu'il se contracte. Puis vient la phase de déclin durant laquelle le muscle se relâche plus qu'il ne s'est contracté ; il s'allonge dans son ensemble ; les contractions deviennent irrégulières, faibles et rares ; enfin vient un moment où le muscle ne réagit plus du tout. Schématiquement, nous avons donc un escalier ascendant, un palier, puis un escalier descendant. En prenant le graphique avec une vitesse très lente, et par la méthode de Fick, on aurait cer-

[1] *Leçons sur l'anatomie générale du système musculaire*, p. 360 et suiv.

tainement un tracé rappelant un perron entre deux escaliers à peu près égaux et pareils.

Les phénomènes sont les mêmes, que l'on opère avec des courants faradiques ou galvaniques.

Parmi les animaux à fibres lisses que j'ai pu examiner,

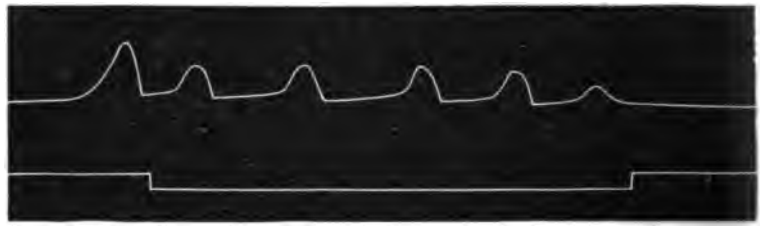


Fig. 11.

Tracé de *Rhizostoma Cuvieri* montrant la production du tétanos rythmique durant le passage d'un courant galvanique. (Expér. 340.)

l'Élédone et la Seiche sont les seuls chez lesquels j'ai constaté l'existence du tétanos rythmique : ce sont les animaux chez lesquels, d'après mes recherches, jusqu'ici, le muscle lisse

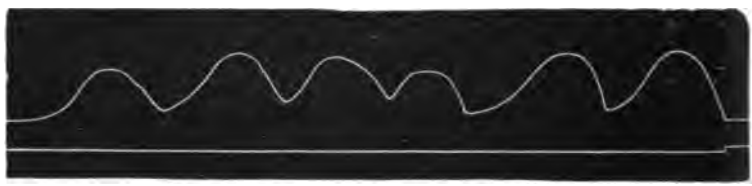


Fig. 12.

Tracé d'*Eledone moschata* montrant la production du tétanos rythmique durant le passage de courants galvaniques. (Expér. 326.)

se rapproche le plus du muscle strié. Il est très vraisemblable que certains autres animaux présenteront des muscles lisses égaux ou supérieurs à ceux de l'Élédone et de la Seiche : je ne cite ces derniers que parce que ce sont les seuls que j'aie encore rencontrés.

Comme personne n'a encore signalé la présence du tétanos

rythmique chez les muscles lisses, je dirai un mot de ce phénomène tel qu'on l'observe chez l'Élédone.

On le constate aussi bien durant le passage de courants galvaniques qu'avec des courants d'induction. Avec les premiers, je l'ai vu devenir très intense : la contraction avait sur le graphique une hauteur de 3 ou 4 centimètres, et se produisait d'une façon très régulière, sans intervalle sensible qui séparât l'une de la suivante ou de la précédente. Mais c'est là un phénomène plutôt rare, bien que j'aie recueilli plu-

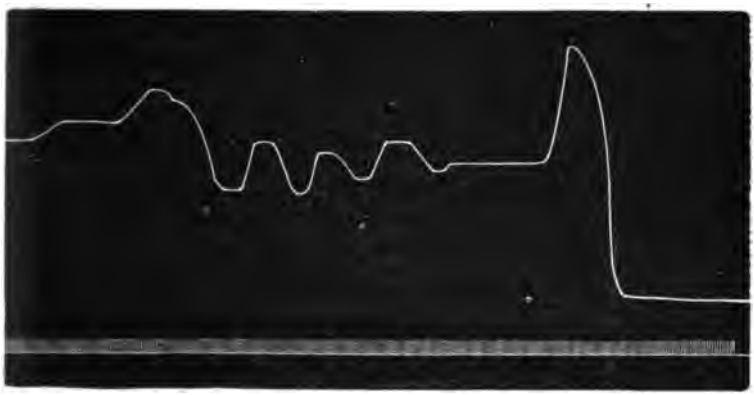


Fig. 13.

Tracé d'*Eledone moschata* montrant la production du tétanos rythmique sous l'influence de courants induits interrompus. (Expér. 104.)

sieurs graphiques où sont figurées de fort belles courbes de contraction. Le plus souvent, elles sont peu amples et rappellent celles qui sont figurées dans les tracés relatifs au *Pagurus callidus*.

Avec les courants induits j'ai obtenu un tétanos rythmique moins régulier : la figure 13 en représente un exemple.

En somme, pour ne point prolonger une énumération fastidieuse, le tétanos rythmique se présente chez l'*Élédone moschata* et chez la *Sepia officinalis* avec les mêmes caractères que chez les muscles de Rhizostome, de Pagure, etc. Peut-être en constatera-t-on l'existence chez d'autres muscles lisses, mais jusqu'ici je n'y ai point réussi. Du reste, c'est là un

point secondaire : il suffit que le fait ait été constaté d'une façon certaine, ne fût-ce qu'une fois, pour justifier l'affirmation que le tétanos rythmique n'est point particulier aux muscles striés.

Le développement particulier que prend le tétanos rythmique chez le *Rhizostome* mérite d'attirer l'attention parce que le fait paraît spécial aux méduses.

Dans ses *Concluding observations on the Locomotor system of medusae*[1], M. Romanes s'exprime ainsi qu'il suit :

« Si l'ombrelle d'une *Aurelia aurita* a été paralysée par ablation des lithocystes, et si elle est soumise à une excitation faradique d'intensité minimale, la réponse qu'elle donne n'est point tétanique, mais rythmique. Le rythme artificiel varie selon les individus, mais les limites des variations de celui-ci sont les mêmes que celles que l'on observe dans les variations du rythme naturel. Le rythme artificiel n'est pas strictement régulier dans tous les cas, mais... dans la plupart des cas on peut arriver à le rendre assez régulier, et, dans beaucoup de cas, aussi strictement régulier que le rythme naturel de l'animal. » Pour M. Romanes, donc, le tétanos rythmique ne se présenterait qu'avec les courants moyens ou faibles, et avec les courants forts on obtiendrait le tétanos vrai, complet. Cela est possible : je n'ai pas cherché à employer des courants plus forts que ceux dont je disposais, ne pensant guère que leur force pût jouer un rôle important dans la production du phénomène en question. Je dois dire cependant que le courant de 3 piles Leclanché, dirigé dans une bobine d'induction de Dubois-Reymond, maintenu au 0, interrompu 40 fois par seconde (80 excitations), représente une excitation des plus vives.

Dans un autre passage (*Further observations on the Locomotor system of medusae*), M. Romanes s'exprime ainsi qu'il suit : « Certaines méduses, quand on les soumet à l'excitation faradique, répondent, non par un tétanos unique prolongé, mais par une série précipitée de contractions et de décon-

[1] *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 1880, 1re partie, p. 161-202.

tractions alternant rapidement les unes avec les autres. Je dois ajouter que ces remarques s'appliquent particulièrement à *Sarsia*, car je vois que pour l'Aurélie la faradisation assez forte provoque un tétanos plus ou moins bien prononcé.

« Le spasme, il est vrai, est souvent interrompu par des relâchements partiels et momentanés. Ces interruptions sont d'autant plus fréquentes que le courant est plus faible, de telle sorte que, pour un certain degré d'intensité de ce dernier, le tétanos est désordonné et tumultueux; mais, avec des courants forts, le spasme est tolérablement uniforme. »

Cette observation de M. Romanes concorde avec celle que nous avons faite sur le Rhizostome chez qui, même avec des courants très forts, je n'ai jamais pu provoquer de tétanos véritable. Ce que dit M. Romanes me donne à penser que chez certaines méduses, tout au moins, le tétanos complet est impossible à obtenir, et que dans la plupart de ces animaux le tétanos rythmique est le tétanos naturel et habituel. Il y a plusieurs raisons qui militent en faveur de cette manière de voir. Tout d'abord l'action normale et naturelle des muscles des méduses est rythmique : il est très rare que l'on observe une ou deux contractions isolées : il s'en produit toujours une série : c'est un fait que M. Romanes note pour l'Aurélie et que j'ai constaté avec la façon la plus nette pour le Rhizostome. En outre le rythme est *le même* à l'excitation artificielle (électrique) et à l'excitation naturelle (nerveuse). Que l'on compte les battements de l'ombrelle d'un animal entier, ou les contractions d'une bande musculaire disposée sur le myographe, le chiffre est à très peu de chose près le même dans les deux cas : l'écart est très faible. Enfin, le phénomène naturel et le phénomène artificiel présentent certains caractères communs : les premières contractions sont faibles et ce n'est qu'après un certain temps qu'elles deviennent amples et vigoureuses : cela se constate avec la plus grande facilité. Le rythme semble donc être très développé chez les muscles de méduses et leur action paraît être naturellement rythmique.

Pour expliquer ce fait, M. Romanes formule l'hypothèse suivante :

« Chaque fois que le tissu se contracte, il doit, en consé-

quence, subir un certain degré d'épuisement, et par conséquent devenir un peu moins sensible à l'excitation, qu'il ne l'était auparavant. Après un certain temps, l'épuisement disparaîtra, et le degré primitif de sensibilité reviendra. L'intensité de l'excitation faradique qui est seule capable de produire une réponse rythmique est ou bien minimale ou un peu plus forte que l'intensité minimale, par rapport à la sensibilité du tissu, quand il est frais. Par conséquent, quand le degré de sensibilité est quelque peu amoindri par l'épuisement temporaire, l'intensité de l'excitation devient un peu moins que minimale à l'égard de ce degré inférieur de sensibilité. Le tissu ne sent donc pas la présence de l'excitation, et ne répond pas. »

L'hypothèse est intéressante, mais pour la discuter utilement il faudrait refaire une série d'expériences sur ce point. Elle a un avantage : c'est qu'elle reconnaît que le rythme est chose inhérente au muscle et que l'action rythmique n'est pas le résultat de l'action nerveuse seule.

En somme, les résultats de M. Romanes et les miens concordent d'une façon générale et même dans beaucoup de détails : ce zoologiste ne semble cependant pas avoir constaté un fait sur lequel j'attire l'attention, savoir : la façon dont le muscle se raccourcit, reste raccourci, puis s'allonge, pendant les phases d'augment, d'état et de déclin du tétanos rythmique. Je n'insisterai pas plus longuement sur ces faits, mais, pour terminer, je ferai remarquer combien il y a d'analogie entre la physiologie des muscles des méduses et celle du muscle cardiaque. Comme le dit Romanes, c'est un fait singulier que ces ressemblances entre deux tissus si distants. Elles n'en sont pas moins réelles, et les différences elles-mêmes tendent à montrer les analogies. Ainsi la mémoire organique du cœur est plus durable que celle du muscle des méduses, d'après les recherches de Bowditch; comme pour ces derniers, il y a pour le cœur des intervalles *optima* à mettre entre les excitations pour que chacune produise l'effet maximum; mais ils sont différents. Ces dissemblances n'en sont pas : elles confirment l'analogie au contraire.

Pour conclure, le tétanos rythmique peut s'observer dans

des muscles divers : Ranvier l'a vu dans le muscle cardiaque de la grenouille et du lapin, Ch. Richet l'a vu chez l'écrevisse, M. Livon, chez la grenouille; Romanes, chez le rhizostome; j'en constate la présence chez divers crustacés, et je le trouve particulièrement développé chez le Rhizostome, et, à un moindre degré, chez l'Élédone et la Seiche, animaux à fibres lisses. Le phénomène paraît beaucoup plus développé là où l'action musculaire normale est habituellement rythmique (mouvements locomoteurs-respiratoires du Rhizostome et des Céphalopodes), ce qui indiquerait que le rythme est inhérent au muscle même, puisque le rythme se manifeste, et parfois d'une façon éclatante et exclusive, dans les expériences faites sur des muscles séparés des ganglions nerveux. A cet égard le tissu musculaire des méduses se rapproche du tissu cardiaque; tous deux forment une catégorie de muscles chez lesquels se trouvent développées, à un haut degré de perfection, des propriétés physiologiques qui se rencontrent chez d'autres muscles striés, ou lisses, mais dans une bien moindre proportion : il n'y a pas, chez eux, création de propriétés nouvelles : il y a développement particulier et prépondérant d'une propriété générale mais peu accentuée, comme le pensent Brown-Séquard et Ranvier.

IV

OBSERVATIONS CRITIQUES

ET

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ALBUMINURIE,

Par M. **Alexandre DOCKMANN.**

Privat docent à l'Université de Kazan.

(Travail de la clinique du professeur Winogradoff.)

Dans l'ouvrage imprimé (en russe), il y a deux ans (*Matériaux sur l'albuminurie, la glomérulonéphrite et le mal de Bright*, Kazan, 1884), l'auteur a soulevé quelques questions ayant rapport à la pathogénie et à la clinique de la maladie de Bright.

Dans cet article, j'ai particulièrement en vue la théorie dyscrasique.

I

La théorie de l'albuminurie dyscrasique a son plus habile défenseur dans la personne du savant italien M. Semmola, professeur à Naples.

Semmola qui, durant trente ans, dans différents articles de journaux, dans les sociétés savantes, dans les congrès internationaux, a défendu avec ardeur les principes de sa théorie, attire l'attention des médecins, non seulement comme défenseur des idées qui ont été formulées avant lui d'une manière

bien imparfaite, mais aussi comme représentant d'une théorie originale qu'il cherche à prouver par des expériences.

La théorie de Semmola, bien connue de ses confrères français, peut être formulée ainsi :

1° L'effet prolongé et lent du froid fait cesser les fonctions respiratoires de la peau ;

2° Ce qui produit un défaut de consommation des matières albuminoïdes (dans le sang), d'où résulte une diminution dans la formation de l'urée ;

3° L'albumine inassimilée subit différentes modifications moléculaires et, recevant une plus grande propriété de diffusion, l'albumine sécrétée par les reins irrite le tissu rénal et produit ainsi toute une série d'altérations anatomiques qui caractérisent le mal de Bright.

La vraie maladie de Bright, dit M. Semmola, est une maladie générale, un profond vice de nutrition, dans lequel des altérations des reins... ne constituent pas et ne peuvent constituer le rôle pathogénique primitif des principaux symptômes de la maladie.

La théorie de Semmola eut dans la presse médicale un grand retentissement. Outre l'intérêt purement théorique qu'elle éveille, elle a une importance clinique (thérapeutique).

Pendant que nous, influencés par les idées généralement admises, nous cherchons à introduire dans l'organisme des brightiques une plus grande quantité d'albuminoïdes pour remplacer par ce moyen une perte nuisible d'albumine, Semmola affirme que le régime azoté augmente l'albuminurie, puisque l'albumine formée des peptones du sang n'est ni consumée, ni assimilée par l'organisme, mais, modifiée, elle est éliminée avec les urines. Pendant que nous faisons tous nos efforts pour trouver les moyens de diminuer la quantité de l'albumine éliminée avec l'urine, Semmola assure que cette albumine, modifiée, privée de sa propriété nutritive, étrangère à l'organisme, doit être éliminée le plus vite possible.

II

L'élimination par les reins de l'urée, ce produit principal et définitif de l'oxydation des matières albuminoïdes dépend essentiellement de deux conditions : de sa quantité dans le sang et de l'état de l'appareil sécréteur. La quantité de l'urée dans le sang dépend à son tour de la *recette* de l'albumine (de son entrée, de sa digestion et de son absorption dans l'intestin) et de la *combustion* de cette matière dans le sang et dans les tissus pour le renouvellement des tissus et le développement des forces. Le déficit de la recette des albuminoïdes provient de la quantité insuffisante de leur introduction du dehors, ou d'une digestion et d'une absorption imparfaites dans le canal intestinal, produites par des troubles fonctionnels ou organiques de la digestion.

Quoi qu'il en soit, ce déficit entraîne inévitablement une diminution de la quantité des albuminoïdes brûlés, d'où il résulte une diminution dans la formation de l'urée (diminution qui n'est que très insuffisamment compensée par la combustion des albuminoïdes des tissus de l'organisme); en un mot, il survient un épuisement (inanition) à un degré et dans des formes différentes. La quantité de l'urée éliminée par les reins et contenue dans le sang peut être alors au-dessous de l'état normal. Mais si quelques causes empêchent son élimination (ce qui arrive par suite d'une altération de la structure normale des reins), malgré la production diminuée de l'urée, la quantité de cette dernière dans le sang augmente.

Ces deux circonstances : la production diminuée de l'urée (causée par un défaut de recette de l'albumine) et surtout son élimination affaiblie à travers les reins nous expliquent ce fait, démontré pour la première fois par Cap et Henry, que chez les brightiques la quantité absolue de l'urée éliminée par les reins diminue, tandis que sa quantité dans le sang augmente (Picard).

Il est facile de comprendre que Semmola envisage la question à un tout autre point de vue.

Selon lui, le défaut de combustion de l'albumine (dans le sang) n'est pas le résultat du défaut de recette des albuminoïdes, mais provient de l'état particulier du sang — dyscrasie, causée par la suppression de la respiration cutanée dont les produits accumulés dans le sang empêchent l'oxydation de l'albumine.

Il est évident que Semmola traite un cas où la recette des albuminoïdes (leur digestion et leur absorption) ne s'écarte pas de la loi normale, au cas où l'élimination de l'urée ne se rattache pas à une altération préalable des reins, mais cette diminution de l'urée éliminée avec les urines se fait sous l'influence du *défaut primitif* de l'oxydation des albuminoïdes.

Nous n'allons pas démontrer dans quelles conditions est possible le défaut de combustion sans qu'il y ait diminution de recette des albuminoïdes; nous allons passer directement au cas particulier relatif à la maladie de Bright pour voir ce que disent les faits.

III

Il ne peut y avoir aucun doute que seule une définition directe de la quantité d'urée dans le sang et dans l'urine, ainsi que de la quantité d'azote dans les aliments et les excréments, pourrait nous conduire à une solution exacte de la question qui nous intéresse. Mais, avant que cette analyse soit faite, nous devons nous contenter de déterminer par une voie indirecte la présence de l'urée dans le sang. Cette voie s'offre lorsque nous analysons la salive et la sueur.

Les travaux de Favre, Funke et autres ont démontré que la sueur des individus bien portants contient une quantité insignifiante d'urée. Quant à la salive, elle ne contient à l'état normal qu'une si petite quantité d'urée qu'il est difficile de l'exprimer en chiffres (Rabuteau).

Nous n'avons aucune raison de nier la proportionnalité qui doit exister entre l'élimination de l'urée par la sueur et sa présence dans le sang (Moriggio, Caroselli, Drasche).

Ce fait bien connu que, *cæteris paribus*, la sueur et pro-

bablement aussi la salive sont d'autant plus riches en urée que la quantité de cette dernière est abondante dans le sang, qui afflue à la surface cutanée ou dans les glandes salivaires, pourrait nous permettre de mettre à profit cette corrélation, afin de conclure, d'après la quantité comparée de l'urée dans la sueur et dans la salive, de sa quantité relative dans le sang.

Pour apprécier et comparer nos déductions, nous avons dû analyser chez des individus bien portants la sueur éliminée dans des conditions analogues, et c'est dans ce sens que nous avons fait quelques observations.

Le moyen dont nous nous sommes servis pour recueillir la sueur sera décrit ci-dessous. L'urée dans la sueur condensée à une température ordinaire (dans les assiettes plates) se produisait selon le procédé de Liebig; plus rarement on l'obtenait en la pesant sous la forme de nitrate.

1er CAS. *Sujet bien portant.* — Diète et genre de vie des brightiques subissant le traitement.

La quantité moyenne de l'urine émise en 24 heures (3 jours d'observation) 1600, pesanteur spécifique 1018; d'urée 37,80. Transpiration après un bain chaud et la pilocarpine. On a trouvé dans 400 centimètres cubes de sueur (à la surface de la poitrine et du ventre) 0,316 d'urée, par conséquent 0.079 0/0.

2e CAS. *Sujet bien portant.* — Placé dans les mêmes conditions. Quantité moyenne d'urine en 24 heures (2 jours d'observation) 1840, pesanteur spécifique 1018; d'urée 41,4. Après un bain chaud et la pilocarpine — 0,248 d'urée dans 300 centimètres cubes de sueur; par conséquent 0.082 0/0.

3e CAS. *Glomerulo-nephritis acuta.* — Quantité moyenne d'urine en 24 heures (5 jours d'observation) 1260, pesanteur spécifique 1020; d'urée 32,16; d'albumine 7,8. Transpiration après un bain chaud et la pilocarpine. Dans 500 centimètres cubes de sueur — 0,524 d'urée ou 0.104 0/0.

4e CAS. *Glomerulo-nephritis acuta.* — Quantité moyenne d'urine en 24 heures (4 jours d'observation) 1410, pesanteur spécifique 1019; d'urée 30,82; d'albumine 11,28. Dans 500 centimètres cubes de sueur (après un bain chaud et la pilocarpine) 0,618 d'urée, c'est-à-dire 0.129 0/0.

5e CAS. *Glomerulonephritis scarlatinosa.* — Quantité moyenne en 24 heures (4 jours d'observation) 1160 d'urine, pesanteur spécifique 1017;

d'urée 28,1; P_2O_5 1,84; ClNa 7,11; d'albumine 10,3. Dans 400 centimètres cubes de sueur (bain et pilocarpine) 0,724 d'urée ou 0,181 0/0.

6e CAS. *Nephritis (parenchymatosa) acuta.* — Quantité moyenne en 24 heures (10 jours d'observation) d'urine 1310, pesanteur spécifique 1014; d'urée 24,4; d'albumine 13,8. Dans 400 centimètres cubes de sueur (bain et pilocarpine) 0,937 ou 0,233 0/0 d'urée. Quatre mois plus tard le même malade. Quantité moyenne en 24 heures (3 jours d'observation) : 640 d'urine, 1012 de pesanteur spécifique; 12,14 d'urée; 14,3 d'albumine. Symptômes urémiques. Dans 300 centimètres cubes de sueur 0,966 d'urée ou 0.322 0/0.

7e CAS. *Nephritis (parenchymatosa) chronica.* — Quantité moyenne en 24 heures (4 jours d'observation) : 860 d'urée; 1015 poids spécifique 20,4 d'urée; 9,34 d'albumine. Symptômes urémiques. Dans 400 centimètres cubes de sueur — 0,871 ou 0,281 0/0 d'urée.

8e CAS. *Nephritis (parenchymatosa) acuta.* — Quantité moyenne en 24 heures (2 jours d'observation) : 560 d'urine, 1016 pesanteur spécifique; d'urée — 11,4; P_2O_5 — 0,91; ClNa — 3,18; d'albumine 8,41. Urémie. Dans 200 centimètres cubes de sueur on a trouvé : 0,639 ou 0.319 0/0 d'urée. Quatre jours plus tard *le même malade.* Quantité moyenne en 24 heures : 1310 d'urine; pesanteur spécifique 1017; durée 23,6; d'albumine 7,19. Dans 400 centimètres cubes de sueur — 0,716 ou 0,179 0/0 d'urée.

9e CAS. *Nephritis (interstitialis) chronica.* — Quantité moyenne en 24 heures (5 jours d'observation) : 2710 d'urine, pesanteur spécifique 1009; 28,24 d'urée; 4,36 d'albumine. Dans 300 centimètres cubes de sueur (après le bain et la pilocarpine), on a trouvé 0,602 ou 0.189 0/0 d'urée.

Le *même malade* deux mois plus tard. *Urémie.* — Quantité moyenne d'urine en 24 heures 2080, pesanteur spécifique 1006; d'urée 11,4; des traces d'albumine. Dans 400 centimètres cubes de sueur (bain et pilocarpine) — 0,602 ou 0.15 0/0 d'urée.

10e CAS. *Pyelonephritis.* — Quantité moyenne en 24 heures (3 jours d'observation) : d'urine (ne contenant plus de pus) 940 centimètres cubes; 20,40 d'urée. Dans 500 centimètres cubes de sueur — 1,63 ou 0.326 0/0 d'urée.

11e CAS. *Nephritis (parenchymatosa et interstialis) chronica.* — Quantité moyenne en 24 heures (3 jours d'observation) : 710 centimètres cubes d'urine, pesanteur spécifique 1013; d'urée 11,4. Symptômes urémiques. La sueur contenait après la pilocarpine et le bain (après le frottement du malade avec de l'alcool) dans 500 centimètres cubes 2,910 ou 0.582 0/0 d'urée.

Le même malade 6 jours après (une transpiration prolongée tous les

jours). Quantité moyenne en 24 heures (2 jours d'observation) : 1400 d'urine, pesanteur spécifique 1017 ; 28,14 d'urée; dans 400 centimètres cubes de la sueur — 0,662 ou 0,145 0/0 d'urée.

12e cas. *Insufficientia valvulæ mitralis.* Hydropisie. — Quantité moyenne en 24 heures (4 jours d'observation) : 660, pesanteur spécifique 1032; d'urée 25,30 ; d'albumine 3,70. Dans 300 centimètres cubes de sueur après le bain et la pilocarpine 0,228 ou 0,076 0/0 d'urée.

13e cas. *Catharrus et dilatatio ventriculi.* Dyspepsie. — Quantité moyenne en 24 heures (3 jours d'observation) : 720 d'urine, pesanteur spécifique 1018; d'urée 20,41. Dans 200 centimètres cubes après le bain et la pilocarpine 0,123 ou 0,061 0/0 d'urée.

14e cas. *Syphilis.* — Quantité moyenne en 24 heures (2 jours d'observation) : 1380 d'urine, pesanteur spécifique 1018; d'urée 29,84. Dans 400 centimètres cubes de sueur après le bain — 0,344 ou 0,086 d'urée.

15e cas. *Sujet anémique ;* les reins en bon état. — Quantité moyenne d'urine 1810, pesanteur spécifique 1012; d'urée 24,8. Dans 400 centimètres cubes (après un bain et pilocarpine) 0,188 ou 0,047 0/0 d'urée.

Il suffit de ces exemples pour démontrer que dans tous les cas de l'albuminurie de Bright, à sa dernière période comme à la période initiale (formes aiguës, glomérulonéphrite), la quantité de l'urée dans la sueur *augmente proportionnellement à la diminution de son élimination à travers les reins.*

Dans les cas où la quantité de l'urée dans l'urine n'est pas au-dessous de l'état normal, son élimination par la sueur surpasse quelque peu la quantité de cette élimination chez les individus bien portants placés dans les mêmes conditions de vie et de régime.

Enfin dans les cas où la diminution de l'élimination de l'urée par les reins provient, comme on peut le supposer, de sa quantité diminuée dans le sang : chez les anémiques, les dyspeptiques, les sujets épuisés, on découvre dans la sueur une quantité réduite d'urée.

Cette corrélation ne peut être expliquée que par la quantité plus ou moins grande d'urée dans le sang. L'augmentation de l'urée dans la sueur, en confirmant indirectement le fait connu de son accumulation dans le sang à des périodes différentes de la maladie de Bright, parle en faveur de la proposition donnée encore par Christison, Rees et d'autres, que tous les

fluides et tous les organes des brightiques sont imprégnés d'urée. (Nous devons de nouvelles indications à Vulpian et Daremberg.)

Mais enfin s'il était même prouvé qu'à la période initiale de la maladie de Bright, alors que, selon Semmola, il n'y a pas encore d'altération rénale, le sang contient moins d'urée qu'à l'état normal, ce fait ne pourrait confirmer sa théorie que si la recette d'albuminoïdes se produisait dans les conditions normales, ce qui est très rare dans le mal de Bright. Cette observation a reçu une plus grande importance depuis que des données microscopiques et cliniques ont fait surgir l'opinion que la dispepsie des brightiques dans ses différents symptômes dépend, non des causes générales, comme dans l'urémie, mais de la véritable gastrite interstitielle qui se développe dès le commencement de la maladie de Bright (G. Sée, Treitz, Hlava et Stromayer).

Nous avons produit six analyses de l'urée dans la salive :

Deux sujets bien portants ont donné des quantités d'urée d'une pesanteur presque indéfinissable, tandis que la salive des brightiques condensée par son évaporation au froid a livré une quantité considérable d'urée. Quant à son poids, il n'a pas été évalué.

IV

Il faut maintenant voir comment Semmola explique les modifications moléculaires de l'albumine du sérum sanguin, et la diminution de sa combustion.

Il est nécessaire de dire que ces modifications moléculaires, chimiques et physico-chimiques présentaient pour les défenseurs de l'albuminurie dyscrasique un thème de prédilection qu'ils n'ont cependant jamais pu prouver.

Prout supposait que l'albumine de l'urine n'a pas encore atteint le plus haut degré de son organisation comme l'albumine du sérum et l'appelait *incipiens albumen*.

Mialhe a été un des premiers qui ait cherché à établir la différence entre l'albumine de l'urine et l'albumine du sérum sanguin à l'état normal. Profondément convaincu de l'identité

de l'albumine du sérum sanguin et de l'albumine de l'œuf, Miahle supposait que la différence entre l'albumine du sérum et celle de l'urine était établie par cette double réaction, que l'albumine de l'urine précipitée par l'acide nitrique se dissout dans le superflu du réactif, tandis que le blanc d'œuf ne se dissout pas dans les mêmes conditions.

L'erreur commise car Miahle est d'avoir confondu deux albumines ayant chacune des propriétés différentes : celle du blanc d'œuf et celle du sérum (serumalbumin).

L'impossibilité d'établir par des réactions chimiques une différence entre l'albumine des urines et celle du sérum du sang normal a poussé les défenseurs de l'albuminurie dyscrasique à chercher cette différence dans ses propriétés physiques et physiologiques.

Pour prouver que l'albumine modifiée accroît sa propriété de filtration, Jaccoud cite des observations prises sur deux brightiques malades, chez lesquels il trouvait constamment de l'albumine dans les masses fécales. A l'autopsie, la membrane muqueuse de l'intestin de l'un de ces brightiques n'a offert aucune altération pathologique. Prenant pour point d'appui les recherches de Berzelius, de Vauquelin, de Hering et de Marcet, qui ont démontré que les excréments à l'état normal ne contiennent pas d'albumine, Jaccoud attribue à ces observations une grande valeur, et il suppose que l'albumine se sépare du sang (se filtre) par une surface de l'intestin parfaitement saine par suite des modifications moléculaires qu'elle subit. Jaccoud attache la même importance à l'apparition de l'albumine dans le fluide cérébro-spinal des albuminuriques.

L'apparition de l'albumine dans les masses fécales qui a lieu dans la dyspepsie, laquelle est assez fréquente dans la maladie de Bright, est le résultat naturel des troubles de la digestion. En ce qui concerne la présence des albuminoïdes dans le fluide cérébro-spinal, ce dernier contient de l'albumine dans d'autres cas encore que chez les albuminuriques. (Hoppe-Seyler.)

Dans sa *Pathologie interne,* Jaccoud cite les expériences que nous a fait connaître Semmola et qui prouvent, selon lui : 1° la réalité des modifications moléculaires de l'albumine du

sang, et 2° l'influence de ces modifications sur la filtrabilité des albuminoïdes à travers les membranes rénales et de leur passage dans l'urine.

1er CAS.— Un homme robuste est atteint de mal de Bright aigu *a frigore;* Semmola lui retire trois onces du sang, recueille le sérum de ce sang et en injecte 12,0 dans la jugulaire d'un chien auquel il a préalablement pratiqué une saignée de 12,0. L'urine du chien devient albumineuse pendant deux heures ; conséquemment, l'albumine contenue dans le sérum du malade était dans un état moléculaire qui la rendait impropre à l'assimilation. Trente-cinq jours plus tard, le malade est complètement guéri ; Semmola lui fait une toute petite saignée et, avec les mêmes précautions que par le passé, injecte 12,0 de ce sérum dans la jugulaire d'un chien ; pas trace d'albuminurie chez l'animal. Donc, conclut avec raison le savant expérimentateur, l'albumine du premier sérum était, par le fait de la maladie, altérée et inassimilable ; l'albumine du second sérum était devenue, par le fait de la guérison, complètement assimilable.

2e CAS. — Des chiens sont badigeonnés entièrement avec un enduit imperméable et deviennent albuminuriques; le sérum de ces animaux est injecté dans la jugulaire d'autres chiens, ils ne peuvent l'assimiler et deviennent temporairement albuminuriques. Or, le sérum des chiens bien portants injecté à d'autres chiens ne produit jamais l'albuminurie.

Ces expériences ont cependant une valeur conditionnelle, puisque les injections du sérum sanguin d'un animal à un autre d'une espèce différente peuvent à elles seules provoquer l'albuminurie, ce que depuis longtemps a prouvé, par ses expériences, Creite, qui a provoqué l'albuminurie chez les lapins, en leur introduisant du sérum sanguin de différents animaux.

Le fait capital, livré par les travaux de Panum, Worm-Müller, Ponfick et Landois, consiste en ce que les phénomènes qui accompagnent l'introduction d'un sang homogène et ceux qui suivent l'introduction d'un sang hétérogène diffèrent essentiellement les uns des autres.

Cette différence consiste en ce que les globules rouges du sang d'un animal, introduits dans le sang d'un autre appartenant à la même espèce, ne se détruisent pas, tandis que les globules pris à un animal d'une espèce différente périssent;

leur hémoglobine se détache du stroma, et les globules eux-mêmes subissent différentes modifications physiques. Du stroma de ces globules de sang privés d'hémoglobine, provient une substance pareille à la fibrine (*stromafibrin*, de Landois), qui agit comme un corps étranger et produit la thrombose ou l'embolie.

Naunyn et Landois ont démontré, en outre, que l'hémoglobine injectée dans le sang ou formée dans les vaisseaux eux-mêmes provoque la coagulation.

La cause de ces modifications des globules rouges réside dans ce fait qu'ils ne peuvent vivre dans le plasma du sang d'un organisme d'une autre espèce (Landois).

Outre les modifications physico-chimiques du sang que nous venons de décrire, ces auteurs décrivent de la même manière et assez exactement les altérations anatomiques qui, par rapport aux reins, offrent, selon nous, le plus grand intérêt. Nous avons d'autant plus le droit de nous borner à l'examen seul des reins, que ceux-là subissent le plus et les premiers des altérations après l'introduction d'un sang hétérogène, et que Ponfick considère la lésion des reins, c'est-à-dire la suppression de leur activité filtrative, comme la cause de la mort.

Si l'on introduit une minime quantité de sang hétérogène, il en résulte une simple albuminurie, qui doit être en rapport avec les altérations nutritives des reins, d'autant plus que la destruction des globules rouges et conséquemment les modifications démontrées des reins peuvent avoir lieu sans être suivies d'hémoglobinurie.

Ces troubles nutritifs entrainent des troubles dans l'émission de l'urine. Panum, par exemple, a trouvé une diminution considérable d'urée dans les urines d'un chien, auquel on avait injecté du sang d'agneau.

Tout ce que nous venons de dire *a priori* doit nous faire admettre que l'introduction du sérum (ou du plasma) sanguin produit au fond les mêmes phénomènes que l'injection du sang total. Si nous sommes persuadés que les corpuscules rouges de l'animal se dissolvent dans le sérum sanguin de l'animal d'une espèce différente, la dissolution aura lieu

après l'injection du sérum seul ou du plasma, comme après l'injection du sang total de même.

La seule différence qu'il y ait à marquer, c'est que, dans le premier cas, se dissolvent également les globules injectés et les globules rouges de l'animal, tandis que dans le second cas la dissolution n'a lieu qu'à la dernière condition.

En un mot, l'injection du sérum ou du plasma hétérogène sera tout à fait analogue à l'injection de petits volumes de sang hétérogène.

Tous ces phénomènes pourraient être expliqués par ce fait que le sérum sanguin de différents animaux diffère essentiellement (Frédéricq), fait confirmé par les rapports de l'albumine du sérum à la lumière polarisée, et analogue dans la différence du plasma du lait (resp. caséine).

Si le fait est prouvé, l'albuminurie survenue après l'injection du sang total, du plasma ou du sérum sanguin des animaux d'une autre espèce peut être rapportée à la même série de phénomènes à laquelle on rapporte l'albuminurie après l'injection du blanc d'œuf (Stokvis, Semmola), de la caséine (Runeberg), de l'albumine isolée du sérum et de la globuline (Estellet, Faveret, Lepine). Le blanc d'œuf, la caséine, la globuline, l'hémoglobine, peuvent non seulement être des substances étrangères à l'organisme, mais irriter les reins et provoquer l'albuminurie par leur présence dans les urines et les altérations qu'elles produisent dans les parois vasculaires des reins; ces altérations sont telles que les parois perdent la propriété d'arrêter la filtration de l'albumine du sérum même.

Les nouvelles expériences de Semmola où, avec des injections sous-cutanées de blanc d'œuf, de lait, il provoquait chez les chiens l'albuminurie avec des altérations inflammatoires consécutives des reins, doivent servir à confirmer le fait (démontré avant ce savant) que l'albumine étrangère au sang, sécrétée par les reins, irrite, comme nous avons dit, le tissu de ces dernières; mais toutes ces expériences *ne suffisent pas* pour prouver que l'albumine du sang pendant la maladie de Bright produit dans les reins *le même phénomène* que le blanc d'œuf, et que par conséquent dans la maladie de Bright les reins subissent une altération secondaire par suite de l'irrita-

tion de leur tissu par l'albumine du sang qui subit différentes modifications moléculaires.

Semmola a observé l'apparition de l'albumine dans les urines après l'injection dans le torrent de la circulation des animaux à l'état normal du sang pris aux animaux badigeonnés. Cependant ces expériences sont loin d'être suffisantes pour prouver la vérité de la théorie dycrasique : 1° cette altération (du sang) ne présente qu'une partie presque nulle dans toute la masse d'anomalies observées pendant le badigeonnement de la peau, et 2° le sang pris à un animal malade dont les fonctions ont subi des altérations très graves et qui, pour ainsi dire, est à son dernier soupir, ce sang diffère beaucoup du sang de l'animal à l'état normal, et présente, pour ainsi dire, un corps étranger introduit dans le courant sanguin d'un organisme bien portant. (V. Paschoutine.)

Quant à la question de savoir jusqu'à quel point les effets du badigeonnement de la peau sont analogues à ceux de son refroidissement, elle sera traitée plus tard.

V

Semmola a donné de nouvelles preuves à l'appui de la modification physico-moléculaire de l'albumine du sérum sanguin qui apparaît pendant la maladie de Bright.

La différence entre l'albumine du sérum sanguin pendant la vraie maladie de Bright et l'albumine (non seulement du sérum sanguin à l'état normal, mais aussi du sang de toute autre albuminurie non brightique) consiste, selon Semmola, dans la propriété accrue de diffuser par les membranes.

Par suite de la diffusibilité accrue de l'albumine résulte une diminution de son assimilation; l'albumine est dans un état chimique auquel Semmola donne le nom d'*éthéro-albuminurie*. Le fait qui sert à proliférer cette dernière, c'est que l'albumine apparaît dans les sécrétions *où il ne se trouve pas à l'état normal :* dans la sueur, dans la salive et dans la bile.

Mais il faut avant tout faire observer que quelques-unes

de ces sécrétions contiennent de l'albumine non seulement dans diverses conditions pathologiques, mais encore, soit à l'état normal, soit dans les conditions peu compliquées de l'expérience physiologique.

Pour la salive et la bile, la question peut être considérée comme résolue.

Pour vérifier les faits énumérés par M. Semmola, je fis quelques analyses de la salive et de la sueur de sujets bien portants et de malades, ainsi que de la bile enlevée aux cadavres d'individus morts de différentes maladies; dans le même but, j'analysais la bile provenant de fistules temporaires d'animaux vivants.

La salive. — Après un rincement de la bouche répété soigneusement plusieurs fois, la salive est recueillie dans un verre durant 1-3 heures et même davantage. La mucine se sépare sous l'effet de l'acide acétique. La salive filtrée est immédiatement analysée et soumise aux réactions de l'albumine décrites ci-dessus, où elle est préalablement condensée 3-8 fois par l'évaporation dans des assiettes plates (à une basse température). Comme réactions de l'albumine on prend : 1° l'ébullition; 2° l'acide nitrique; 3° le réactif de Tanret; 4° l'acide trichloracétique (20-30 0/0); 5° le réactif de Millon; 6° la réaction de Piotrowsxy (Biuret-reaction).

Résultat des analyses :

1° L'albumine *fut trouvée* dans les cas suivants :

1er CAS. *Sujet bien portant.* — Albumine dans la salive (réactions 2, 3 et 6).

Les mêmes résultats dans les 6 autres cas.

2e CAS. *Phtisis pulmonum.* — Pas d'albumine dans les urines. Albumine dans la salive (réactions 2, 3 et 6).

3e CAS. *Nephritis (parenchymatosa) acuta.* — Traces d'albumine dans la salive (réaction 4).

4e CAS. *Nephritis (parenchymatosa) acuta.* — Albumine dans la salive (réactions 1, 2, 5, 6).

5e CAS. *Glomeruloneprhitis scarlatinosa.* — Albumine dans la salive (réactions 3, 4).

6e CAS. *Nephritis (parenchymatosa) chronica.* — Albumine dans la salive (réactions 1, 2, 3, 4).

7e cas. *Insufficientia valvulæ mitralis.* — Albumine dans la salive (réactions 4, 6). Pas d'albumine dans les urines.

Le même résultat dans 2 autres cas.

9e cas. *Rhumatismus articularis acutus.* — Albumine dans la salive (réactions 3, 4, 6). Temp. normale. Albumine dans les urines.

10e cas. *Pleuritis exudativa.* — Albumine dans la salive (réactions 4, 6).

2° On *n'a pas trouvé* d'albumine :

Dans 2 cas sur 9 chez des sujets *bien portants*, chez *un brightique*, dans un cas sur 4 *de mercurialisme*, de *rhumatisme* articulaire, de *dyspepsie*, dans 2 cas de *tabes dorsalis*.

En outre, chez quelques-uns de ces malades et chez un sujet bien portant j'opérai une analyse de la salive sous l'effet de la pilocarpine.

Un sujet bien portant. — Pas d'albumine dans la salive.

Une salivation abondante après la pilocarpine. Réactions visibles de l'albumine.

Nephritis parenchymatosa (3e cas). — Après la pilocarpine, réactions visibles (1-6).

Nephritis parenchymatosa chronica (6e cas). — Un précipité assez volumineux.

(Dans la salive condensée à 1/4 du volume) a donné les réactions 3 et 4. Réactions 1, 2, 5 et 6 sont très distinctes.

Pleuritis exudativa (10e cas). — Après la pilocarpine, réactions plus distinctes.

Ces données suffisent pour démontrer que la salive des individus bien portants, comme celle des malades, contient parfois de l'albumine. La salive, après la pilocarpine, contient toujours de l'albumine, quelquefois en si grande quantité qu'il est possible de la peser.

La présence de l'albumine dans la salive a encore été constatée par Bostock, et ce fait est maintenant indiqué dans tous les manuels de la chimie physiologique (Kuhne, Hoppe-Seyler, Hoffmann).

La sueur. — Il existe dans la littérature des indications contradictoires sur la présence des albuminoïdes dans la

sueur. Quelques auteurs y ont trouvé de l'albumine même à l'état normal, d'autres ne l'ont constatée qu'à l'état pathologique.

Gilliber, d'Hercourt, Favret, ont trouvé que la première sueur qui suit un long repos contient une assez grande quantité d'albumine.

Ainsi dans 100 parties de sueur recueillie dans la première demi-heure, Favre, a trouvé 0,16; dans la seconde demi-heure, 0,29, et dans la troisième demi-heure, 0,22 d'albumine précipitée par l'alcool. Anselmino a trouvé de l'albumine dans la sueur pendant le rhumatisme aigu et pendant la maladie de Bright, tandis que Bergeron et Lemettre n'ont pu trouver d'albumine dans la sueur ni à l'état normal, ni dans la maladie de Bright.

Funne suppose aussi que la présence de l'albumine dans la sueur n'est pas prouvée; il doute que le précipité d'alcool (pendant l'albuminurie) provienne de l'albumine.

Leube a cependant démontré dans un grand nombre de cas la présence de l'albumine dans la sueur à l'état normal et il a publié beaucoup d'évaluations en chiffres.

Je cite les résultats de mes analyses. Le procédé pour recueillir la sueur était le suivant :

On recouvrait la partie de la surface cutanée où l'on recueillait la sueur (la poitrine, l'abdomen, le cou, les hanches, etc.) de ouate hydroscopique recouverte d'une fine toile cirée. A petits intervalles de temps, on ôtait la ouate, on la pressait au-dessus d'un filtre et on la remplaçait par une autre. L'analyse du liquide filtré s'opérait généralement après avoir condensé la sueur (3-6 fois) par son évaporation dans des assiettes plates à une température basse. Les réactions étaient les mêmes que pour l'analyse de l'albumine dans la salive ; on produisait en outre la réaction à l'alcool et l'analyse du précipité alcoolique.

La sudation se faisait par l'effet d'un bain chaud ou de la pilocarpine ; on recueillait aussi la sueur connue sous le nom de sueur critique (pneumonie, fièvre intermittente).

Dans un cas (chez un individu bien portant) on avait ana-

lysé la sueur recueillie par une chaude journée d'été après un exercice prolongé.

1er cas. *Syphilis.* — Bains chauds. Albumine dans la sueur. Le même résultat dans 8 autres cas. Réactions 1-6.

2e cas. *Syphilis.* — Bains chauds. Pas d'albumine. Le même résultat dans 3 autres cas.

3e cas. *Empoisonnement chronique avec de l'arsenic.* — Bains. Pas d'albumine.

4e cas. *Typhus recurrens.* — Sueur abondante à la fin du 2e accès. Nuance trouble à peine perceptible à l'acide nitrique et plus prononcée à l'acide trichloroacétique. Un précipité insignifiant d'alcool recueilli sur un filtre donne une Biuret-réaction (teinte pourpré).

5e cas. *Rhumatismus articularis acutus.* — Sueur abondante. Réactions distinctes de l'albumine. Le précipité de l'alcool donne une teinte rouge pourpré (Biuret-réaction).

6e cas. *Rhumatismus articularis acutus.*—Sueur abondante. Nuance trouble distincte de l'acide trichloracétique et du réactif de Tanret.

7e cas. *Febris intermittens.*— Sueur critiqu e. Point d'albumine. L'alcool produit une nuance trouble distincte.

8e cas. *Nephritis (parenchymatosa) acuta.* — Bain chaud. L'acide nitrique ne démontre pas d'albumine. L'acide trichloracétique donne une nuance trouble. L'alcool la donne à peine visible.

9e cas. *Nephritis (parenchymatosa) acuta.* — Bain chaud. Point d'albumine (réactions 1-2). L'acide trichloracétique laisse un précipité qui, recueilli sur un filtre, donne une coloration pourpre à la Biuret-réaction.

10e cas. *Nephritis chronica.* — Hydropisie très développée. Bain chaud. Albumine dans la sueur (réactions 2, 3, 4).

11e cas. *Nephritis chronica.* — Phtisis pulmonum. Œdème. Bain chaud. Albumine dans la sueur.

12e cas. *Nephritis chronica.* — Hydropisie. Albumine dans la sueur après bain chaud.

N. B. Dans les 11e et 12e cas : réactions 1-2 à peine visibles; 3-4, nuance trouble considérable (précipité insignifiant); le même résultat avec l'alcool.

13e cas. *Nephritis chronica.* — Hydropisie. Urémie. Bain chaud.

Albumine dans la sueur. Réactions distinctes : 1 et 2, 3 et 4. On a trouvé 0.13 0/0 (réaction 1) d'albumine.

14e CAS. *Pneumonia crouposa.* — Sueur critique. Albumine dans la sueur (réactions 1-6). On a trouvé 0.160 0/0 d'albumine.
Le même résultat dans un autre cas (0.130 0/0 d'albumine).

15e CAS. *Nephritis chronica.* — Urémie. Bain chaud. On a trouvé 0.106 d'albumine dans la sueur.

16e CAS. *Sujet bien portant.* — Bain chaud. Albumine dans la sueur. (3 et 4).
Le même résultat dans 3 autres cas.

17e CAS. *Sujet bien portant.* — Sueur naturelle par une chaude journée de juillet, après une promenade d'une demi-heure. Point d'albumine (1 et 2). Une nuance trouble peu visible par l'acide trichloracétique et l'alcool; les réactions colorées réussissent faiblement.

18e CAS. *Glomerulonephritis.*—Bain. Albumine dans la sueur (3 et 4).

19e CAS. *Pyelonephritis.* —On a trouvé 0.112 0/0 d'albumine dans la sueur.
Le précipité donne Biuret-réaction à la peptone.

Je noterai encore les résultats de l'analyse après la pilocarpine.

Empoisonnement chronique avec l'arsenic (3e cas). — Bain chaud et pilocarpine. Albumine (réactions 1, 2, 3, 4).

Sujet bien portant (11e cas). — Sudation après la pilocarpine.
On a trouvé 0.091 0/0 d'albumine dans la sueur.

Nephritis (8e cas). — Bain chaud et la pilocarpine.
Albumine et peptone dans la sueur.

Nephritis (9e cas). — Bain chaud et pilocarpine. Albumine et peptone. Les premières portions (la réaction de la sueur est acide) contiennent des traces d'albumine, mais donnent un précipité de l'alcool démontrant une évidente Biuret-réaction à la peptone. Les dernières portions (réaction neutre ou alcaline), réactions distinctes à l'albumine; le précipité de l'alcool a une couleur violette (Biuret-réaction) qui devient rouge pourpre pendant l'ébullition.

Pilocarpine. (10e, 11e, 13e et 14e cas). — Mêmes phénomènes et mêmes rapports aux réactifs comme dans le cas précédent (9e); à cette exception que dans les 10e et 11e cas les premières portions ne contiennent ni albumine ni peptone (toutes les réactions 1-6 sont négatives).

Bain et pilocarpine (18e cas). — Dans 100 cas on a trouvé 0.184 d'albumine.

Pyelonephritis acuta (19e cas)[1]. — Après la pilocarpine la sueur contenait 0.201 0/0 d'albumine.

Les analyses nous font conclure que l'*albumine se trouve dans la sueur des sujets bien portants comme dans celle des malades.* Pendant la maladie de Bright la quantité d'albumine semble augmenter, mais il se présente des cas où, en présence d'une maladie de Bright bien évidente, la sueur ne contient pas d'albumine. Ce qui est intéressant pour nous, c'est que la plus grande quantité d'albumine dans la sueur a été trouvée dans le cas de pyelonephritis, où, en même temps, on a trouvé la plus grande quantité d'urée.

Le fait que la sueur des brightiques contient en général plus souvent de l'albumine peut être expliqué, selon moi, en dehors de l'état des parois vasculaires, par un excès d'urée et des sels dans le sang, ce qui exerce son influence sur la filtration de l'albumine (H. Seyler, Neumann, Senator). Cette supposition est confirmée par le fait que dans la pyelonephritis, ou lorsque la quantité d'urée et des sels dans les urines était notablement diminuée, la sueur contenait *la plus grande* quantité d'albumine et d'urée.

L'hydropisie (anasarque) joue aussi un rôle important par rapport à la quantité d'albumine dans la sueur; au moins toutes les réactions de l'albumine sont plus visibles quand ce symptôme existe.

La sudation sous l'influence de la pilocarpine chez les sujets bien portants et les malades produit toujours l'apparition de l'albumine dans la sueur.

Outre l'albumine qui se précipite par l'effet de la chaleur et des acides, la sueur contient, au moins pendant une sudation artificielle, de l'albumine précipitée par l'alcool et donnant une réaction colorée à la peptone. Au commencement de la sudation, cette dernière prédomine à l'albumine, tandis qu'à la fin on observe le contraire.

[1] Le malade était bien nourri; l'accumulation de l'urée n'était accompagnée d'aucun symptôme.

Quelquefois la sueur ne contient au commencement ni albumine ni peptone. Cette absence de l'albumine correspondant toujours à une réaction acide peut facilement expliquer pourquoi certains observateurs l'ont trouvée, et d'autres non.

L'absence de l'albumine dans la sueur acide peut être expliquée comme l'a fait Heynsius, qui a démontré que l'albumine diffuse très difficilement aux acides.

La bile. — La présence de l'albumine dans la bile, constatée encore par Jordan et confirmée plus tard par Thénard, Thompson, John, Lassaigne et par beaucoup d'autres, pourrait difficilement servir d'argument fondé en faveur de la théorie dyscrasique de l'albuminurie. On ne doit pas non plus perdre de vue qu'il s'agit ici des définitions posthumes qui n'ont qu'une valeur conventionnelle.

En recherchant l'albumine par l'analyse (d'après le procédé de H. Seyler), la bile extraite de la vésicule biliaire des cadavres (20-24 heures après la mort), de 12 cas, j'ai trouvé de l'albumine dans 9 cas.

Chez un malade, la mort était causée par une *hernie* étranglée; dans 3 cas : *phtisis pulmonum*, et dans l'un, *insufficientia valvulæ nitralis* (carbovinum), une mort subite par suite d'une paralysie du cœur; durant la vie, albumine dans les urines. Dans 4 cas de la maladie de Bright, j'ai trouvé dans la bile de petites quantités d'albumine.

J'ai trouvé enfin plusieurs fois de l'albumine dans la bile (dans les fistules temporaires et dans la vésicule biliaire), dans diverses conditions de l'expérience physiologique (chez les chiens).

Le résultat final de ces observations tend à prouver que *la présence de l'albumine dans la sécrétion de la salive, de la sueur, de la bile, n'est pas particulière à la maladie de Bright, et par conséquent elle ne peut suffire à prouver la théorie dyscrasique de l'albuminurie ou de l'hétéro-albuminurie de Semmola.*

Dans cette maladie, comme dans beaucoup d'autres, l'albumine des sécrétions énumérées n'apparaît pas sous l'influence de certaines modifications moléculaires (auxquelles

elle est sujette sous l'effet du refroidissement de la peau), mais elle (l'albumine) doit provenir de la composition du sang, de la quantité plus ou moins grande des sels, d'albumine, etc., et des conditions physiques de la circulation, peut-être de la fonction modifiée des glandes, et probablement de l'état des parois vasculaires.

VI

Nous nous proposons maintenant d'étudier le rôle du refroidissement dans l'étiologie de l'albuminurie brightique par suite de la suppression des fonctions respiratoires de la peau. Pour prouver sa théorie, Semmola badigeonne la peau des animaux d'un vernis imperméable, et il considère l'albuminurie que provoque ce badigeonnement comme résultat de la modification dyscrasique de l'albumine du sang, qui se développe, selon lui, sous l'effet de la suppression des fonctions respiratoires cutanées. Pour lui, les conditions qui accompagnent le badigeonnement de la peau sont les mêmes que celles qui se produisent pendant son refroidissement, et il considère ces deux phénomènes comme identiques.

La conclusion est facile à prévoir : l'effet du froid sur la peau produit, de même que le badigeonnement, la suppression des fonctions respiratoires cutanées. Il n'est pas difficile de démontrer la fausseté des prémisses de ce syllogisme. On donne ici une réponse affirmative à trois propositions : il existe une analogie complète entre le badigeonnement et le refroidissement de la peau; l'effet du froid sur la peau, en altérant les fonctions respiratoires de celle-ci, produit un ensemble de phénomènes connus sous le nom de refroidissement; il existe vraiment chez les brightiques un trouble dans les fonctions respiratoires cutanées.

Nous ne nous proposons pas de faire ici une revue des théories connues sur les modifications essentielles qui accom-

pagnent le badigeonnement de la peau, d'autant plus que nous ne pouvons éclairer maintenant le mécanisme des troubles corporels provenant du badigeonnement, des brûlures, etc. Par rapport à la respiration cutanée, on doit accorder une valeur importante au fait démontré par Paschoutine que, pendant le vernissage de la peau, quand la perspiration est sans doute empêchée, ce phénomène ne semble jouer aucun rôle important dans l'apparition des accès qui accompagnent le badigeonnement. Toute une série de symptômes indique ensuite jusqu'à quel point est insignifiante l'analogie qui existe entre les phénomènes du badigeonnement et ceux du refroidissement de la peau. Il suffit de noter que le refroidissement est souvent accompagné d'un état fébrile, tandis que la température tombe après le badigeonnement de la peau. Pour provoquer des altérations par le badigeonnement, il faut enduire la peau dans une certaine étendue, tandis que les phénomènes qui accompagnent le refroidissement ont souvent lieu par suite du refroidissement d'une petite partie de la peau ; il doit se passer beaucoup de temps avant que le vernissage produise son effet, tandis que les symptômes du refroidissement surviennent quelques heures après l'effet du froid sur la peau.

Nous laissons encore de côté l'influence d'un facteur : on rase ou l'on ôte le poil, ce qui, sans doute, produit son effet sur les apparitions qu'on observe au badigeonnement des animaux. Chez l'homme, on n'observe pas, en enduisant de grandes parties de la peau, de symptômes de badigeonnement.

En un mot, la pathologie peut affirmer qu'il existe une différence dans les phénomènes qui accompagnent le vernissage et ceux qui accompagnent le refroidissement de la peau (Paschoutine).

Quant à la théorie des phénomènes du refroidissement de la peau que nous donne Semmola, qui les ramène tous à la suppression de la respiration cutanée, nous nous bornerons à ajouter que Paschoutine, après avoir fait le plus minutieux examen des faits qui s'y rapportent, a depuis longtemps

démontré que les conditions pour la suppression de la perspiration cutanée pendant le refroidissement sont à tel point insuffisantes que cette circonstance n'aurait aucune valeur importante, même si la peau sécrétait habituellement quelque matière nuisible dont l'accumulation dans l'organisme produirait un effet toxique (Socoloff).

L'idée de la suppression de la perspiration cutanée, comme moment essentiel du refroidissement, a depuis longtemps perdu tout crédit, selon V. Paschoutine, aux yeux des représentants de la science.

Nous pouvons, en outre, citer les expériences de Janssen, qui, en analysant la respiration cutanée des sujets bien portants et des néphritiques, a conçu l'opinion que l'élimination de l'eau et de CO^2 par la peau *ne présente aucune différence essentielle* chez les uns comme chez les autres.

Nous voyons bien qu'à ce point de vue (c'est-à-dire au point de vue étiologique) la théorie de Semmola ne peut aussi résoudre certaines questions essentielles.

Toute théorie nouvelle peut d'autant plus prétendre à s'imposer dans la science, que le nombre des données expérimentales qu'elle a pour base est grand, et que les faits qu'elle éclaircit sont nombreux.

Cependant celui qui a prouvé l'insolvabilité de quelques faits fondamentaux ne peut tenir sa tâche (par rapport à la théorie critiquée) pour complètement accomplie, qu'à condition qu'il posera, au lieu des propositions qu'il rejette, d'autres propositions qui éclaircissent mieux certains phénomènes.

C'est dans ces conditions que nous sommes placés par rapport à la théorie de Semmola. Nous avons cherché à prouver, dans les pages précédentes, que cette théorie (renfermant en elle, sans aucun doute, une quantité considérable d'idées profondes) a pour base des données qui n'ont pas la valeur que leur attribue l'auteur, ou qui ne sont pas suffisamment prouvées.

Nous espérons que les résultats de nos expériences nous

permettent de supposer que les défenseurs de la théorie dyscrasique — et, parmi eux, le défenseur le plus zélé, Semmola — se croiront obligés, pour confirmer leur théorie, de rechercher des arguments nouveaux et ayant une base plus solide.

Nous nous proposons d'exposer dans la partie suivante de notre ouvrage nos opinions sur l'origine de l'albuminurie et la maladie de Bright, en faisant en même temps mention d'autres théories scientifiques.

V

RECHERCHES SUR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU RHINOSCLÉROME,

Par **E. ALVAREZ.**

(PLANCHE IV.)

I

Nos recherches ont été faites sur des pièces, comprenant la peau ou une muqueuse, durcies soit dans l'alcool, soit dans les acides picrique, chromique ou osmique.

Sur celles traitées par l'alcool ou les acides picrique ou chromique et colorées par le carmin ou l'hématoxyline, on voit les couches épidermiques ou épithéliales. d'ordinaire conservées, s'éloignant très peu de l'état normal. La couche granuleuse fréquemment épaissie contient de l'éléidine. Le corps muqueux de Malpighi présente parfois entre ses éléments des cellules migratrices.

Le derme est considérablement épaissi par une infiltration cellulaire, qui semble se faire d'une manière spéciale, systématique. Dans les endroits où la maladie commence ou qui ont été récemment envahis, les vaisseaux sanguins, surtout les capillaires, sont entourés d'une couronne plus ou moins étendue de cellules lymphatiques, en même temps que leur calibre est rétréci et même oblitéré parfois par le gonflement et la prolifération de leur endothélium. Ces infiltrations limitées sont séparées par un tissu conjonctif et des fibres élas-

tiques encore normales, et forment des petits nodules arrondis qui augmentent de volume par le dépôt de nouvelles cellules migratrices et la prolifération de cellules fixes du tissu conjonctif (*fig.* 1, PL. IV). Ils se réunissent ensuite par groupes qui forment des îlots volumineux, lesquels se réunissent à leur tour pour constituer un tissu embryonnaire où l'on n'aperçoit que quelques traces des éléments normaux de la région — tissu conjonctif, fibres élastiques, glandes sudoripares et sébacées, follicules pileux, etc. — plus ou moins altérés. Ces éléments, à l'exception de quelques tractus conjonctifs qui traversent en divers sens la néoplasie, arrivent à être substitués par un tissu composé de cellules ayant un gros noyau rond ou légèrement ovalaire qui contient un nucléole, et un corps cellulaire ou protoplasma rond ou polyédrique par pression réciproque et qui dépasse très peu le noyau.

Des capillaires sanguins abondants et quelques vaisseaux volumineux à parois infiltrées de cellules parcourent le tissu. On voit, surtout à la partie la plus superficielle du derme, des espaces clairs (*fig.* 1, *c*, PL. IV) ordinairement arrondis et contenant une matière finement réticulée. Ces espaces, que, si ce n'était par d'autres moyens d'examen que nous exposerons plus tard, on prendrait pour de grandes cellules à protoplasma réticulé, sont des capillaires lymphatiques dilatés, très nombreux, contenant un réticulum fibrineux et qui, comme nous le verrons ensuite, sont le siège de prédilection des bactéries du rhinosclérome.

Quelques cellules granuleuses d'Ehrlich ou *Mastzellen* se trouvent au milieu des éléments lymphatiques (*fig.* 1, *b*, PL. IV).

De nombreux corps hyalins, soit libres, soit contenus à l'intérieur des cellules ou des vaisseaux lymphatiques et présentant un volume et des aspects très variés, accompagnent les éléments déjà décrits. Ces corps sont tantôt des boules rondes aussi grosses que des noyaux et réunies en nombre considérable, 10, 15, 20 et même plus; — tantôt des masses volumineuses de formes variées, sphéroïdales, semilunaires, polyédriques, etc.; tantôt des fragments irréguliers contenus

dans le noyau ou dans le protoplasma des cellules dégénérées (*fig.* 5, *b*, *c*, et *fig.* 6, *c*, PL. IV).

La néoplasie peut envahir le tissu conjonctif subcutané et celui qui s'insinue entre les éléments des organes et des autres tissus situés plus profondément. Ces éléments persistent très longtemps avec leurs caractères propres au milieu du tissu pathologique. Les faisceaux musculaires entourés par le tissu embryonnaire présentent fréquemment leur striation et leur aspect normal. Les cartilages entourés aussi partout par la néoplasie ne montrent parfois qu'une multiplication peu abondante de leurs cellules.

Des coupes colorées par une demeure de 36 à 48 heures, à la température ordinaire, dans une solution aqueuse à 2 1/2 0/0 de violet 6 B, placées après pendant 8 minutes dans la solution iodée de Gram, de celle-ci portées dans l'alcool à 90°, où on les laisse quelques minutes, deshydratées ensuite par l'alcool absolu, décolorées par l'essence de girofle et montées dans le baume au xylol, montrent des microbes sous forme de bâtonnets. Ceux-ci ont une longueur de 2 1/2 à 3 μ; mai on trouve des spécimens plus petits presque arrondis et ressemblant tout à fait à des microcoques, ainsi que de bien plus longs, pouvant mesurer jusqu'à 7 μ. Quand la décoloration a été très modérée, l'on voit les bâtonnets gros et uniformément colorés en violet; quand elle a été plus prononcée, l'on aperçoit à l'intérieur du bâtonnet des grains plus fortement colores que celui-ci et en nombre variable, de 1 à 5 et même plus selon la longueur du microbe; quand la décoloration a été poussée très loin, le bâtonnet, presque décoloré, mais encore visible, montre, ou une série de grains très fins, ou seulement un grain à chacune de ses extrémités conservant encore la couleur violette[1].

En laissant, après le traitement par la solution iodée, demeurer les coupes de 36 à 48 heures dans une petite quantité d'alcool à 90° — 2 centimètres cubes à peu près — qui se charge d'un peu d'iode entraîné par les coupes, nous sommes

[1] CORNIL et ALVAREZ, Mémoire pour servir à l'histoire du rhinosclérome (*Archives de Physiologie*, 3e série, t. VI, n° 5, juin 1885, *pl.* I, *fig.* 1, 6, 7, 10 et 11).

arrivé à démontrer dans quelques pièces que ces bâtonnets sont entourés d'une capsule qui reste alors colorée en bleu pâle[1]. Ces capsules, de volume variable, mais qui ordinairement dépassent de chaque côté les bâtonnets dans une étendue plus grande que le diamètre de ceux-ci, sont formées d'une substance homogène, résistante, ont des contours très nettement limités et peuvent arriver à se réunir et se souder en nombre variable, et à former de cette façon des figures variées et qui constituent une des deux espèces de corps hyalins qu'on trouve dans cette néoplasie (*fig.* 6, *b*, PL. IV). On aperçoit fréquemment dans l'intérieur de ces masses hyalines une grande quantité de bâtonnets plus fortement colorés que la masse. Dans quelques préparations peu décolorées, les capsules et les bâtonnets ne se distinguent pas et forment des corps ovoïdes, volumineux, uniformément colorés en violet et qu'on pourrait prendre facilement pour de gros coccus ovalaires.

L'autre variété des corps hyalins — petites boules réunies en grand nombre, grosses boules solitaires sphéroïdales, fragments irréguliers contenus dans l'intérieur des cellules (*fig.* 5 et 6, *b*, *c* et *c*, PL. IV)—semble provenir d'une dégénérescence des éléments cellulaires qui commence d'ordinaire par les noyaux.

Quand, après durcissement dans l'alcool, la pièce est placée quelques moments dans une solution faible d'acide osmique, les capsules souffrent une espèce d'imprégnation qui les rend plus faciles à démontrer, et si, après coloration par le violet, de la façon indiquée et avant le traitement par l'essence de girofle, on place les coupes de 20 à 25 minutes dans une solution aqueuse concentrée de safranine, le fond de la préparation se colore en rouge, les corps hyalins en jaune orangé, et l'on obtient en même temps une vraie double coloration des microbes dont les bâtonnets gardent la coloration violette, pendant que les capsules prennent une couleur rouge ou rose, selon que l'action de la safranine a été plus ou moins forte (*fig.* 5 et 6 *a*, *a*). Les masses formées par la soudure

[1] CORNIL et ALVAREZ, *loc. cit.*

des microbes capsulés prennent aussi la coloration rouge et laissent voir les bâtonnets plus petits et plus minces d'ordinaire que quand ils sont isolés; mais comme les grandes masses sont plus difficilement pénétrées par la safranine, ou cèdent incomplètement la couleur qu'on leur avait déjà communiquée, elles gardent une légère teinte violette. Les autres corps hyalins prennent une couleur rouge orangé très tranchée, ainsi que les noyaux et les parties du protoplasma cellulaire qui commencent à souffrir la dégénérescence hyaline (*fig.* 5 et 6, PL. IV).

II

Des pièces prises sur le vivant, placées immédiatement dans une solution à 1 0/0 d'acide osmique pendant 24 heures, et ensuite dans l'alcool absolu, donnent de meilleurs résultats. Elles montrent alors des détails qui ne peuvent pas être appréciés dans les pièces durcies par les autres réactifs, et, ce qui est plus intéressant, les bactéries souffrent une vraie imprégnation par l'acide osmique et deviennent visibles sans besoin d'être colorées, en même temps que les réactions des éléments anatomiques et de ces bactéries sont notablement et avantageusement modifiées.

Des coupes non colorées, montées dans la glycérine ou le baume, donnent l'apparence d'un réticulum contenant dans ses mailles des cellules lymphatiques; mais comme il ne nous a pas été possible de détacher ces cellules au moyen du pinceau et d'obtenir des préparations d'un tissu aréolaire caractéristique, nous croyons que cette apparence de réticulum est due à la coagulation par l'acide osmique de la substance intercellulaire.

Ce qui appelle ensuite l'attention, c'est la grande quantité et les dimensions considérables des capillaires lymphatiques. Presque partout le tissu pathologique semble creusé d'alvéoles disposés irrégulièrement, et qui, dans certains endroits, particulièrement à la partie sous-épidermique et papillaire du derme, sont si nombreux qu'ils ne sont parfois séparés que

par des bandelettes de tissu plus étroites que leur diamètre. La préparation présente alors l'apparence d'un rayon de miel (*fig.* 3, *a*, PL. IV). Ce riche réseau lymphatique se montre tant sur les coupes perpendiculaires que sur les parallèles, à la surface cutanée, comme de nombreux espaces clairs, arrondis et remplis d'une substance réticulée. Au milieu de cette substance se voient les microbes du rhinosclérome, en général assez nombreux pour remplir les vaisseaux (*fig.* 2, *a*, *b*, PL. IV). Dans les endroits les plus rapprochés de la surface de la pièce et où l'acide osmique a pu agir très énergiquement, les bâtonnets sont colorés en brun foncé, parfois presque en noir; plus profondément, ils se présentent demi-transparents et d'une couleur jaune clair. Dans le centre des pièces un peu volumineuses, ils ne sont pas visibles. L'imprégnation ne se fait pas d'une manière parfaite et uniforme partout. On trouve des coupes de lymphatiques qui montrent des bâtonnets très bien imprégnés à côté d'autres qui le sont à peine ou qui ne le sont pas du tout. Les microbes capsulés sont rares sur ces pièces non colorées, et c'est ordinairement en dehors des vaisseaux, dans l'intervalle des éléments, qu'on les voit (*fig.* 2, *b*, PL. IV). Les corps hyalins, colorés au brun jaunâtre comme les cellules, tranchent très peu sur le fond de la préparation. Quelques lymphatiques sont complètement remplis par des masses hyalines de couleur jaunâtre formées par l'agglomération et la soudure des microbes capsulés et dont les bâtonnets, d'une couleur plus foncée, sont bien apparents.

On peut obtenir des préparations très démonstratives en plaçant des coupes pendant 15 à 20 minutes dans une solution très faible d'hématoxyline Délafield, les lavant dans l'eau et les montant ensuite dans la glycérine ou bien dans le baume après déshydratation par l'alcool absolu et éclaircissement par l'essence de girofle. Ces préparations, examinées avec un petit grossissement, montrent déjà sur un fond qui n'a pas pris la couleur de l'hématoxyline et qui reste gris jaunâtre un beau réseau lymphatique coloré en bleu violet. Avec un plus fort grossissement, on constate que toute la matière aréolaire contenue dans les lymphatiques a pris la couleur violette

ainsi que les bacilles, qui sont devenus partout très apparents, quoiqu'ils soient faiblement colorés (*fig.* 3, *a*, PL. IV).

On peut également obtenir la coloration des bacilles par la méthode de Weigert, en plaçant quelque temps à la température ordinaire les coupes dans une solution aqueuse très faible de violet de méthyle et les lavant ensuite dans l'alcool.

La fuchsine, qui ne colore pas les bactéries du rhinoscléróme dans les pièces durcies par les autres réactifs, les colore, quoique faiblement, dans celles durcies par l'acide osmique, quand on les chauffe pendant quelques secondes dans une solution de fuchsine dans l'eau d'aniline et qu'on les place après pendant une ou deux minutes dans la solution iodée.

Contrairement à ce qui arrive avec les pièces conservées dans l'alcool, celles-ci se colorent très bien en les chauffant quelques moments dans une solution de violet 6 B dans l'eau ou l'eau d'aniline et les traitant ensuite par la méthode de Gram (*fig.* 4, PL. IV). C'est par cette méthode qu'on obtient de très bonnes préparations les plus appropriées à la démonstration de l'état spécial des lymphatiques et de la présence et la distribution des bactéries, ainsi que de leurs rapports avec les divers éléments anatomiques. La plupart des nombreux lymphatiques, visibles dans les préparations, sont remplis des bâtonnets colorés uniformément en violet, de sorte que les grains sont rarement apparents (*fig.* 4, *a*). On trouve aussi des bacilles, quoique moins nombreux, dans les interstices des tissus (*fig.* 4, *b*). Nous ne les avons jamais vus dans l'intérieur des cellules ni dans les vaisseaux sanguins ; quand nous les avons trouvés au milieu des globules rouges, il nous a semblé que les espaces que contenaient ceux-ci n'étaient pas des vaisseaux, mais des foyers hémorragiques récents.

Dans les endroits où l'acide osmique a agi très énergiquement, les bactéries paraissent plus petites ; elles sont comme momifiées, rapetissées par le réactif, et les capsules ne sont pas visibles dans celles qui remplissent les vaisseaux lymphatiques. Les bâtonnets se voient avec des contours très nets, très réguliers, et semblent entourés d'une espèce de zone brillante, claire, qui sépare les uns d'avec les autres. On

ne voit pas, comme pour d'autres microbes, celui de la tuberculose par exemple, les bacilles appliqués, tordus, les uns sur les autres. Quoiqu'ils soient très nombreux et remplissent les lymphatiques, ils ne se touchent pas. On trouve, remplissant complètement quelques lymphatiques, des masses de couleur jaunâtre, ayant dans leur intérieur un nombre considérable de bâtonnets bien colorés en violet et qui semblent formées par l'agglutination des microbes à capsules qui se sont soudés pour former un seul corps hyalin.

Dans les interstices des tissus, particulièrement dans la région sous-épidermique du derme, les bacilles sont très fréquemment entourés des capsules très nettes, d'une couleur jaunâtre due à l'imprégnation par l'acide osmique. Dans quelques points, d'ordinaire voisins de ceux où existent les microbes capsulés, se trouvent des corps ronds ou ovoïdes, ayant la forme, l'apparence et les réactions de capsules. Leur volume est variable; la plupart sont aussi gros que des capsules ordinaires, mais on en voit de bien plus volumineux. On découvre parfois au milieu d'eux quelques rares corps qui laissent voir encore un grêle bâtonnet dans leur intérieur (*fig.* 2, *c*). Ainsi, ils semblent provenir d'une évolution particulière des microbes dont les bâtonnets sont disparus ou ne sont plus visibles et dont les capsules ont continué à croître, à évoluer.

Dans les parties centrales des pièces un peu volumineuses et où l'imprégnation ne s'est pas faite du tout, les bacilles sont beaucoup plus gros. On trouve alors des spécimens aussi grands que le *Bacillus anthracis*. En même temps, ils ne montrent pas de capsules.

Ces capsules existent-elles sur tous les microbes et dans n'importe quel moment de leur évolution? — Quels sont leurs rapports avec les corps hyalins?

On pourrait supposer que les capsules existent toujours et qu'on ne peut les rendre apparentes que par un certain degré d'imprégnation bien difficile à obtenir au point voulu et dans toute l'étendue de la pièce; comme pourraient le faire croire les faits que ces capsules se trouvent rarement et avec bien des difficultés dans les pièces qui n'ont été traitées que par

l'alcool, pendant qu'elles sont constantes et assez nombreuses dans certains points des pièces durcies dans l'acide osmique, et que dans celles-ci, c'est régulièrement à une certaine profondeur, sous la couche épidermique et où l'imprégnation s'est faite à un certain degré, que les capsules se trouvent. Là où l'acide osmique a agi avec trop d'énergie, les microbes, nous l'avons déjà dit, sont comme momifiés, ce qui rendrait les capsules invisibles ou non susceptibles de se colorer. Les parties profondes, non imprégnées, se trouveraient dans les mêmes conditions que les pièces durcies dans l'alcool.

Mais, d'un autre côté, on peut arguer que sur la même préparation on peut constater, à côté des microbes ayant de magnifiques capsules, d'autres qui en paraissent tout à fait dépourvus. On ne se donnerait pas compte en plus, dans l'hypothèse exposée, de la raison par laquelle les bacilles libres, dans les intervalles des éléments anatomiques, apparaitraient le plus ordinairement incapsulés, quand ceux contenus dans les lymphatiques ne le sont pas. Enfin, il nous a semblé remarquer une tendance plus ou moins grande à l'incapsulation des bactéries dans les différents cas de rhinosclerome que nous avons pu examiner. D'après ces dernières remarques, on pourrait plutôt supposer que les capsules n'apparaissent qu'à un certain moment de l'évolution des micro-organismes et que leur développement serait en rapport non seulement avec l'âge de ceux-ci, mais aussi avec les conditions que leur feraient les différentes parties des tissus et les modifications variables qui peuvent survenir dans ces derniers.

Nous avons déjà dit qu'il y a dans le rhinosclérome deux espèces de corps hyalins. Les uns, de forme irrégulière et en général volumineux, formés par l'agglomération et la soudure des microbes incapsulés et dont les bâtonnets sont encore visibles au sein de la masse hyaline. Les autres, de volume très variable, isolés ou en groupes, et ordinairement de forme sphéroïdale, paraissent provenir de la dégénérescence des cellules, dont quelques-unes, ayant déjà un bloc hyalin dans leur intérieur, sont encore bien reconnaissables. C'est sur des pièces durcies dans l'alcool, placées pendant une demi-heure

dans une solution d'acide osmique au 1/200, colorées ensuite par la méthode de Gram, immergées après pendant 20 ou 25 minutes dans une solution concentrée de safranine et montées dans le baume après traitement par l'alcool absolu et l'essence de girofle, qu'on peut mieux établir la différence entre les deux espèces de corps hyalins. Les derniers prennent alors une belle couleur rouge orangé, pendant que les premiers se colorent simplement en rouge comme les capsules des bactéries (*fig.* 5 et 6, PL. IV).

III

D'après ce que nous venons d'exposer, le rhinosclérome — en dehors de ses microbes, qui, par leurs capsules, leur forme et leur disposition dans les tissus, le font distinguer déjà de toutes les néoplasies connues — a aussi une texture anatomique caractéristique. Un riche réseau lymphatique, dont les vaisseaux dilatés sont séparés par un tissu composé de cellules rondes serrées les unes contre les autres et qui restent des années avec les caractères des corpuscules lymphatiques, sans souffrir ni la dégénérescence caséeuse, ni la granulo-graisseuse, sans montrer aucune tendance à se transformer en éléments fusiformes, et à s'organiser en tissus fibreux, et montrant par-ci par-là quelques corps hyalins isolés ou en groupes, de forme et volume très variés, sont des traits qui nous semblent caractériser anatomiquement le rhinosclérome.

Ce tissu a une notable ressemblance, par son aspect et son évolution, avec le tissu conjonctif réticulé, et si on ne peut pas le considérer comme une vraie production lymphadénique, il nous semble bien mériter le qualificatif de *lymphoïde*.

Le rhinosclérome est donc une maladie locale, produite par la présence des microbes spéciaux dans les voies lymphatiques, particulièrement dans les capillaires, qui sont dilatés comme s'ils étaient injectés d'une masse contenant de nombreux micro-organismes. De ces vaisseaux semble partir l'action

irritative qui provoque l'abondante diapédèse qu'à l'origine de la maladie forme une couronne de cellules rondes autour de chaque vaisseau de la région affectée. Ces foyers diapédétiques se réunissant plus tard forment le tissu lymphoïde dont nous venons de parler.

Lymphangite chronique microbienne avec lymphangiectasie, diapédèse et hyperplasie sont les expressions qui résument la pathogénie et l'anatomie pathologique du rhinosclérome.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE IV.

Fig. 1.

Tissu du rhinosclérome. Endroit récemment envahi à la périphérie de la tumeur. (Oc. 1; obj. 1/9 Pilischer, tube baissé.)

a, nodules formés par l'infiltration des cellules lymphatiques autour des capillaires sanguins.

b, coupes des capillaires occupant le centre du nodule embryonnaire.

c, coupe transversale d'un vaisseau lymphatique.

d, cellule granuleuse (Mastzellen).

Fig. 2.

Coupe d'une pièce durcie et fortement imprégnée par l'acide osmique et sur laquelle les microbes sont bien visibles. (Oc. 1; obj. 12 Verick, tube à demi tiré.)

a, vaisseau lymphatique rempli de bacilles colorés en brun noirâtre par l'acide osmique.

b, microbes incapsulés siégeant dans l'intervalle des éléments anatomiques.

c, capsules ne montrant pas des bâtonnets à leur intérieur et dont quelques-unes ont acquis un volume considérable.

Fig. 3.

Préparation colorée par l'hématoxyline après durcissement dans l'acide osmique et montrant un riche réseau lymphatique exclusivement coloré en violet. (Oc. 1; obj. 1/9 Pilischer, tube baissé.)

a, vaisseaux lymphatiques dilatés et remplis d'une masse fibrineuse aréolaire et de nombreuses bactéries.

b, coupe d'un capillaire sanguin.

c, cellules lymphatiques.

Fig. 4.

Préparation provenant d'une pièce durcie dans l'acide osmique, colorée en violet par la méthode de Gram.

a, coupe de nombreux lymphatiques remplis de bâtonnets, sans capsules.

b, bacilles colorés en bleu entourés de capsules d'une couleur brun jaunâtre, et contenus dans les interstices des cellules.

c, vaisseaux lymphatiques montrant un contenu aréolaire sans microbes.

d, cellules lymphatiques.

Fig. 5.

Préparation colorée premièrement en violet par la méthode de Gram et après en rouge par la safranine. (Oc. 1; obj. 12 Verick, tube à demi tiré.)

a, bacilles colorés en bleu entourés de capsules colorées en rouge.

b, corps hyalins colorés en rouge orangé, occupant à l'intérieur des cellules lymphatiques la place du noyau.

c, petit corps hyalin, dans le protoplasma d'une cellule lymphatique, tranchant par sa couleur rouge orangé.

Fig. 6.

Préparation colorée comme celle de la figure 5. (Oc. 1 ; obj. 12 Verick, tube à demi tiré.)

a, bacilles bleus entourés de capsules rouges.

b, corps hyalins formés par la soudure de microbes incapsulés et dont les bâtonnets apparaissent en bleu au milieu des masses hyalines colorées en rouge.

c, grande boule hyaline de couleur rouge orangé faisant un contraste très marqué avec la couleur rouge carmin de l'autre espèce de corps hyalins. (Dans la planche, cette couleur rouge orangé n'a pas pu être représentée.)

Paris. — Société d'Imp. PAUL DUPONT (Cl.) 75.2.96. *Le Gérant :* G. MASSON.

Fig. 1.

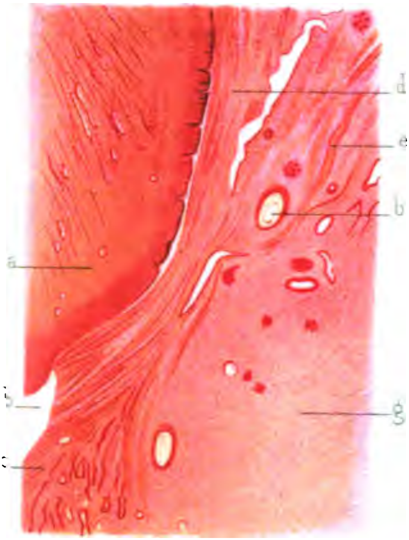


Fig. 2.

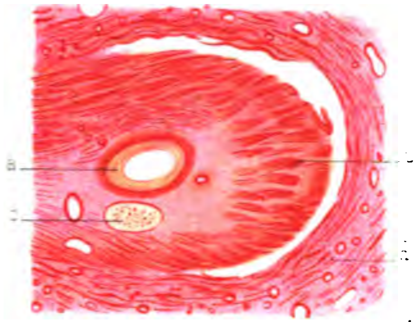


Fig. 3

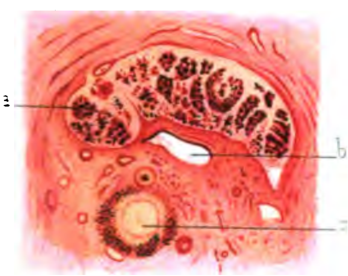


Fig. 4

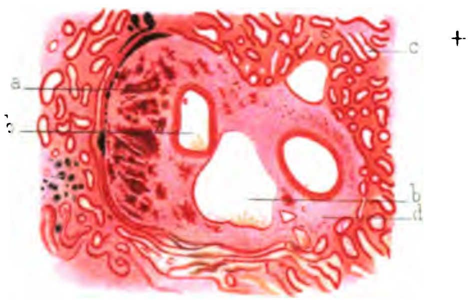


Fig. 5.

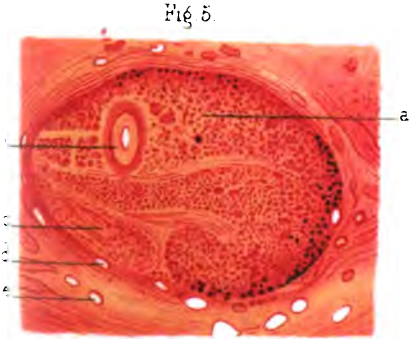
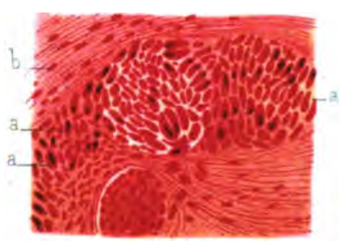


Fig. 6



Nicolet lith.

Fig.1.

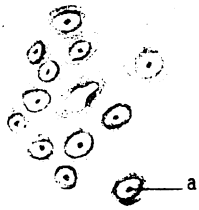


Fig.2.

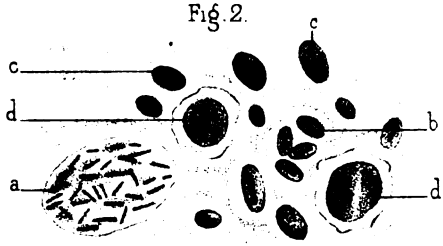
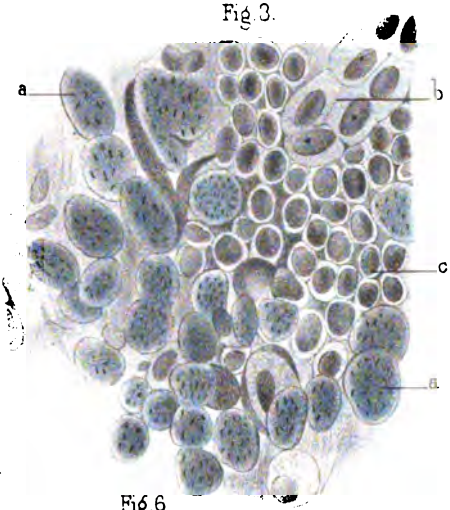


Fig.3.



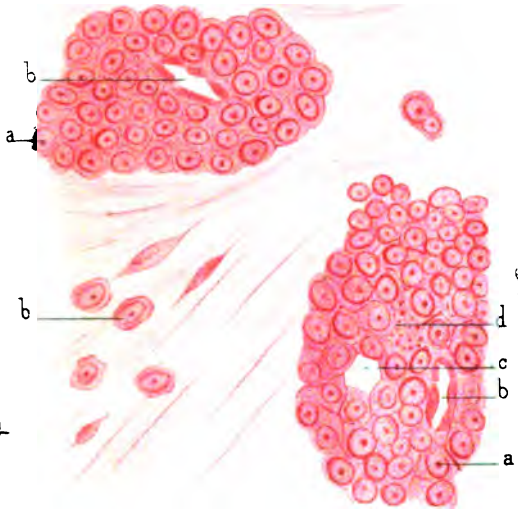


Fig.6.

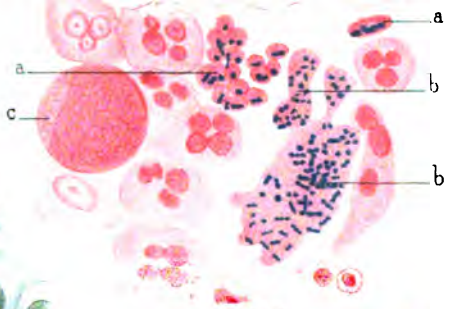


Fig.4.

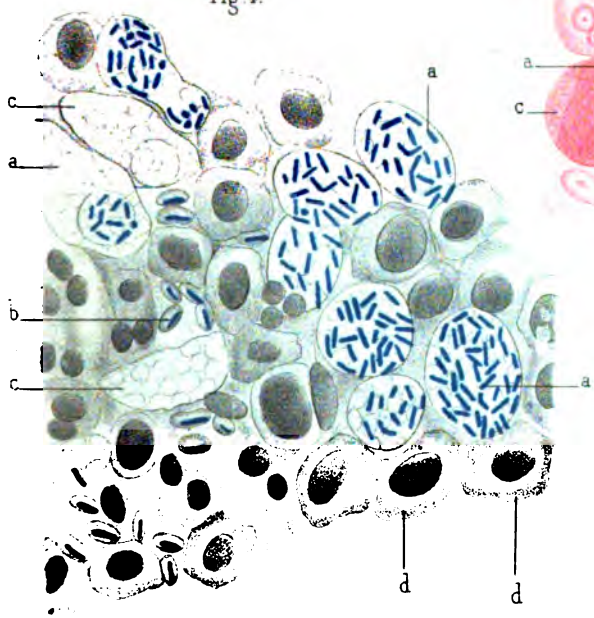
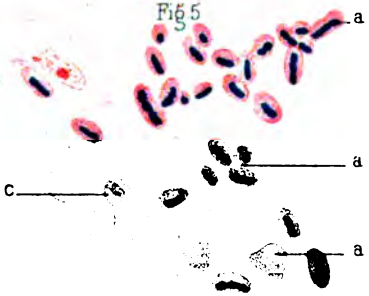


Fig.5



VIN DE CHASSAING — Pepsine et Diastase —

Dans son Rapport sur cette préparation (mars 1864), l'Académie de Médecine de Paris a déclaré qu'il n'y avait aucune incompatibilité chimique entre la Pepsine et la Diastase, et que l'association de ces deux ferments digestifs pouvait rendre des services à la Thérapeutique.

Depuis cette époque, le Vin de Chassaing a conquis dans l'art de guérir une place importante. La plupart des Médecins l'ont adopté et prescrit spécialement dans le traitement des *Dyspepsies*.

Peut-être, Monsieur le Docteur, avez-vous eu déjà l'occasion d'en prescrire l'emploi? Permettez-moi, dans tous les cas, de le placer sous votre patronage et de vous le recommander dans les cas de : *Dyspepsie, Gastralgie, Vomissements incoercibles, Diarrhée, Alimentation insuffisante, Convalescences, Perte de l'Appétit, des Forces, etc.*

(Dose : un à deux verres à liqueur à chaque repas.)

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

P. S. — *La Pepsine et la Diastase sont préparées par nous à notre usine d'Asnières (Seine). Nous serions heureux de vous y recevoir, et de vous faire juge des soins que nous apportons à la fabrication de nos produits et des efforts que nous avons faits pour arriver à la bonne préparation des ferments physiologiques.*

Sirop de Falières — Bromure de Potassium —

Les Bromures de Potassium du Commerce sont souvent impurs et contiennent jusqu'à 30 et 40 °/₀ de carbonate de potasse, d'iodure de potassium et surtout de chlorure de potassium. L'Académie de Médecine de Paris l'a constaté lorsqu'en 1871 elle a donné, sur le rapport de l'un de ses Membres, M. le professeur Poggiale, son approbation exclusive au mode de préparation et de purification du Bromure de Potassium soumis par M. Falières.

Cette préparation a donc le mérite de vous offrir un Bromure de Potassium absolument pur. Chaque cuillerée à bouche contient 2 grammes de Bromure, une cuillerée à dessert 1 gramme, une cuillerée à café 50 centigrammes.

Vous en obtiendrez de bons résultats partout où l'emploi du Bromure de Potassium est indiqué.

Bromure de Potassium granulé de Falières

Chaque Flacon contient 75 grammes de sel *pur* et est accompagné d'une cuiller-mesure contenant 50 centigrammes. Cette préparation a le double avantage d'être économique et de permettre au malade de faire sa solution au moment du besoin et en se conformant à la prescription de son médecin.

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

Sur votre demande, nous nous empresserons de vous adresser le Rapport de M. Poggiale, soumis à l'Académie de Médecine et approuvé par elle.

Phosphatine Falières

Aliment des plus agréables et pouvant entre les mains des Médecins être un excellent adjuvant de la médication phosphatée. Il vous rendra de bons services :

Chez les enfants, surtout au moment du sevrage ; chez les femmes enceintes ou nourrices ; chez les vieillards et les convalescents.

(Une cuillerée à bouche contient 25 centigr. de Phosphate de chaux pur et ASSIMILABLE).

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES
de
J. P. LAROZE
PHARMACIEN
2. Rue des Lions-Saint-Paul, Paris.

Sirop Laroze
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

Ordonné avec succès depuis 40 ans contre les *Gastrites, Gastralgies Douleurs et Crampes d'Estomac, Digestions lentes,* etc.

Sirop Sédatif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES
au Bromure de Potassium.

Pour combattre avec efficacité, toutes les affections nerveuses, *Épilepsie, Hystérie, Névroses, Agitations, Insomnies* et *Convulsions* des enfants, pendant la dentition.

Sirop Dépuratif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES
à l'Iodure de Potassium.

Spécifique certain des *Affections Scrofuleuses, Tuberculeuses, Cancéreuses* et *Rhumatismales*, des *Tumeurs blanches,* et de toutes les *Affections du sang* et de la *Peau.*

Sirop Ferrugineux
D'ÉCORCES D'ORANGES & DE QUASSIA AMARA
au Proto-Iodure de Fer.

Le meilleur mode d'administrer le fer, sans crainte des pesanteurs de tête, fatigues d'estomac ou diarrhées, dans le traitement de l'*Anémie,* la *Chlorose,* la *Chloro-Anémie,* etc., etc.

Dépot à Paris : **26, rue des Petits-Champs.**

...t d'intérêt public Approb. de l'Acad de Medecine

ROYAT
EAU MINÉRALE NATURELLE
...ART, Goutte, Rhumatisme, Gravelle.
...ICTOR, Anémie, Chlorose, Voies respiratoires.
...O ARSENIC[le])
...AR, Dyspepsies, Gastralgies, Flatulences.
MÊMES EFFETS QU'AUX SOURCES
...es de 30 à 50 bout. 20 fr. et 30 fr. *franco* Gare ROYAT
...ces et Renseignements. 5, rue Drouot. PARIS

CHATEL-GUYON
Établissement Thermal Bains à eau courante Hydrothérapie, etc.
KISSINGEN *français*
Casino, Cercle, Concerts, Théâ... Musique dans le P...
LA SOURCE GUBLER
désignée pour l'exportation parmi les 21 sources que l'... blissement possède, est universellement employée par... monde médical contre les affections de :
ESTOMAC, FOIE, INTESTINS

SALICOL
DUSAULE
Désinfectant Antiseptique

CAPSULES
DARTOIS
à la Créosote de Hêtre

QUASSINE
FREMINT
Apéritif — Diurétique

Paris. — Société d'imprimerie PAUL DUPONT, 41, rue J.-J. Rousseau (Cl.) 75 *bis*. 2.86.

DIX-HUITIÈME ANNÉE N° 3 1er Avril 1886

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

DIRECTEURS :

MM. BROWN-SÉQUARD, CHARCOT, VULPIAN

DIRECTEUR ADJOINT :

M. A. JOFFROY.

TROISIÈME SÉRIE. — TOME SEPTIÈME. — 1886
N° 3, AVEC 2 PLANCHES.

Sommaire du N° 3

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I. Influence de la lumière blanche et de ses rayons constituants sur le développement et les propriétés du bacillus anthracis, par M. S. ARLOING 209
II. L'écorce du quebracho blanco et ses principes actifs, par Charles ÉLOY et Henri HUCHARD 236
III. Trois cas de lésion médullaire au niveau de jonction de la moelle épinière et du bulbe rachidien, par MM. A. HERZEN et N. LOEWENTHAL (Pl. V et VI). 260
IV. Contribution à l'étude médico-légale de la putréfaction, par A. JOFFROY 300

RECUEIL DE FAITS.

Hémorrhagie de la protubérance (observation et autopsie), par Alix JOFFROY. 315
(Planches V et VI.)

PARIS
G. MASSON, ÉDITEUR
120, Boulevard Saint-Germain et rue de l'Éperon
EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

Toutes les communications relatives à la rédaction doivent être adressées à M. le Dr JOFFROY, professeur agrégé à la Faculté de médecine, médecin de la Salpêtrière 18, rue Godot-de-Mauroi, à Paris.

ÉPILEPSIE - HYSTÉRIE - NÉVROSES

Le **SIROP de HENRY MURE** au ***Bromure de Potassium*** (*exempt de chlorure et d'iodure*), expérimenté avec tant de soin par les Médecins des hospices spéciaux de Paris, a déterminé un nombre très considérable de guérisons. Les recueils scientifiques les plus autorisés en font foi.

Le succès immense de cette préparation bromurée en France, en Angleterre, en Amérique, tient à la pureté chimique absolue et au dosage mathématique du sel employé, ainsi qu'à son incorporation dans un sirop aux écorces d'oranges amères d'une qualité très supérieure.

Chaque cuillerée de **SIROP de HENRY MURE** *contient 2 grammes de bromure de potassium.*

Prix du Flacon : 5 francs.

Henry MURE, Phien à Pont-St-Esprit (Gard). — PARIS, Phie LEBROU, 16, rue Richelieu,

ET DANS TOUTES LES PHARMACIES

SALICOL
DUSAULE
Désinfectant Antiseptique

CAPSULES
DARTOIS
à la Créosote de Hêtre

QUASSINE
FREMINT
Apéritif — Diurétique

Taffetas Berthault

Pour le traitement externe des eczémas et les pansements chirurgicaux en général.

Souple, adhésif, transparent, imperméable et élastique, il est absolument *neutre*. Sa transparence parfaite permet la surveillance constante d'une plaie.

Ces qualités le rendent supérieur aux taffetas gommés, silk protective, feuilles minces de caoutchouc, de gutta-percha et autres tissus destinés à recouvrir les surfaces dénudées.

LE PERDRIEL & Cie, 11, Rue Milton, Paris,
et dans les Pharmacies.

FUCOGLYCINE GRESSY

Sirop composé de Plantes marines.

Puissant succédané de l'huile de foie de morue, la **Fucoglycine** est aussi agréable à prendre que l'huile est répugnante.

La **Fucoglycine Gressy** est employée avec succès dans les maladies chroniques de l'**enfance**.

LE FLACON : 3 FR.

LE PERDRIEL & Cie, 11, Rue Milton
PARIS

SIROP DE DIGITALE DE LABÉLONYE

Employé depuis plus de trente ans par les médecins de tous les pays contre les diverses **Maladies du cœur, Hydropisies, Bronchites nerveuses, Coqueluches, Asthmes**, enfin dans tous les troubles de la circulation.

DRAGÉES DE GÉLIS ET CONTÉ

AU LACTATE DE FER

Approuvées par l'Académie de Médecine de Paris, qui deux fois, à vingt ans d'intervalle, a constaté leur supériorité sur les autres ferrugineux, et leur efficacité contre les maladies qui ont pour cause l'appauvrissement du sang.

ERGOTINE ET DRAGÉES D'ERGOTINE

de BONJEAN

(*Médaille d'Or de la Société de Pharmacie de Paris*)

La solution d'***Ergotine Bonjean*** est un des meilleurs hémostatiques (Ergotine 10 gr., eau 100 gr.); pour injection hypodermique, l'addition de 20 centigr. acide salicylique assure la conservation de cette solution. — Les ***Dragées d'Ergotine Bonjean*** sont employées pour **faciliter le travail de l'accouchement et arrêter les Hémorrhagies** de toute nature.

*Dépôt Général : **LABÉLONYE**, 99, rue d'Aboukir, **Paris***

SE TROUVENT DANS LES PRINCIPALES PHARMACIES DE CHAQUE VILLE

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

INFLUENCE DE LA LUMIÈRE BLANCHE ET DE SES RAYONS CONSTITUANTS SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LES PROPRIÉTÉS DU BACILLUS ANTHRACIS,

Par M. **S. ARLOING.**

INTRODUCTION.

L'attention est dirigée aujourd'hui sur les modifications que les germes infectieux peuvent éprouver de la part des milieux où on les oblige à vivre.

L'expérience a démontré que les micro-organismes pathogènes sont très sensibles à l'action des milieux ambiants. La preuve est faite que quelques-uns sont assez profondément modifiés par un changement apporté dans les conditions extérieures pour être inoculés ensuite presque sans danger.

Dans cette voie, on a beaucoup étudié l'influence de la composition du milieu organique, vivant ou artificiel, dans le-

quel on cultive les microbes, celle de la température et de la pression auxquelles on soumet les cultures; j'en dirai autant de l'influence du vide ou de la composition de l'atmosphère qui règne dans les vases à éducation.

Mais, à notre connaissance, on ne paraissait pas s'être préoccupé de l'influence de la lumière blanche ou des rayons colorés [1].

Pourtant, la lumière est un puissant modificateur des êtres vivants. Dans ses rapports avec les végétaux élevés et les animaux vertébrés ou invertébrés, elle a donné lieu à des travaux intéressants. Si l'on parvenait à démontrer qu'elle influe sur les propriétés des microbes pathogènes, la biologie de ces organismes achèverait de se ranger sous les lois communes. Dès lors, la physiologie des agents infectieux apparaîtrait débarrassée de ce voile mystérieux sous les plis duquel elle s'est trop longtemps dissimulée.

Il nous semblait donc utile de s'efforcer à combler cette lacune. Nous avons dirigé nos tentatives sur le *Bacillus anthracis* dont nous suivions le développement et les propriétés depuis plusieurs années, soit en l'étudiant pour notre instruction, soit en assistant aux travaux de notre maître, M. Chauveau.

Les premiers résultats que nous avons obtenus à l'aide de la lumière du gaz n'ont pas répondu à toutes nos espérances. Mais plus tard, lorsque nous avons pu employer les radiations solaires, les effets que nous attendions se sont produits avec une grande netteté.

Les pages suivantes sont consacrées à leur description et à une revue historique sommaire des connaissances que nous possédions sur la lumière dans ses rapports avec les organismes inférieurs.

CHAPITRE PREMIER.

REVUE HISTORIQUE.

La science est en possession d'un certain nombre de docu-

[1] Jusqu'au 9 février 1885, époque à laquelle a paru notre première note sur ce sujet dans les *Comptes rendus de l'Académie des sciences.*

ments qui confinent à la question que nous étudions. Résumons-les brièvement.

E. Strasburger (*Wirkung des Lichtes und der Wärme auf Schwärmsporen*, Iéna, 1878) a montré que la lumière, abstraction faite de tout effet thermique, exerce de l'influence sur les mouvements de beaucoup d'organismes simples.

Th. W. Engelmann [Sur la perception de la lumière et de la couleur chez les organismes les plus inférieurs (*Archives néerlandaises des sciences exactes et naturelles*, 5e livraison, 1882)], a constaté que l'influence de la lumière peut s'exercer de trois manières sur les mouvements des *Navicula*, *Parmecium bursaria*, *Englena viridis* :

« 1° Directement, par une modification des échanges gazeux, sans intervention appréciable de quelque sensation ;

« 2° Par la modification de la sensation du besoin respiratoire, à la suite d'une modification des échanges gazeux ;

« 3° Par l'intermédiaire d'un processus spécifique, probablement correspondant à notre perception lumineuse. »

La manière dont ces phénomènes dépendent de la nature et de l'intensité de la lumière, ainsi que des autres circonstances extérieures, est différente pour chacun d'eux. Par suite, les réactions produites sous l'influence de conditions différentes peuvent différer notablement : agitation violente et repos complet, photophobie et photophilie, mouvement progressif en ligne droite et rotation sans translation, changement de forme sans changement de place et phénomène inverse, tout cela s'observe, comme effet de la même lumière sur le même individu dans des circonstances différentes.

Cet auteur, [Couleur et assimilation (*Archives néerlandaises des sciences exactes et naturelles*, 1re livraison, 1883)] reprenant les assertions de Pringsheim sur le rôle de la chlorophylle dans le phénomène de la décomposition de l'acide carbonique, fut conduit indirectement à observer l'influence de la lumière sur les bactéries.

Engelman employa comme réactif les bactéries de la putréfaction. Il s'aperçut qu'en fournissant de l'oxygène à ces micro-organismes, on éveille chez eux des mouvements de

progression, d'autant plus rapides qu'on met à leur disposition une plus grande quantité de ce gaz.

Par exemple, si l'on enferme dans une préparation microscopique des cellules végétales colorées et des bactéries, celles-ci se meuvent aussitôt que l'on fait tomber un pinceau de lumière sur les cellules végétales. Preuve que, sous l'influence de l'éclairage, les cellules colorées décomposent l'acide carbonique, fixent le carbone et dégagent de l'oxygène. Les rayons extrêmes, ultra-rouges et ultra-violets, restent sans action; le dégagement atteint son maximum dans les rayons rouges.

S'il ressort nettement de ce travail que toute cellule colorée dégage de l'oxygène, il ne s'ensuit pas que les bactéries soient sensibles à l'action exclusive de la lumière.

Engelmann lui-même rappelle d'abord à l'Académie des sciences d'Amsterdam (29 octobre 1881) que rien n'avait démontré, dans ses expériences sur le dégagement de l'oxygène par les cellules colorées, que la lumière exerçât une influence sur les mouvements des bactéries de la putréfaction, les vibrions et les spirilles. Dans un cas où les spirilles avaient paru se mouvoir en l'absence de cellules colorées, l'auteur s'est convaincu que la préparation renfermait une bactérie qu'il a nommée *Bacterium chlorinum*, et dont le contenu verdâtre décomposait l'acide carbonique et émettait de l'oxygène.

Aussi affirme-t-il, à la même époque, qu'il n'existe pas d'influence directe de la lumière sur les mouvements des bactéries [Neue Methode zur Untersuchung der Sawerstoff ausscheidung pflänzlicher und thierischer Organismen (*Archives de Pflüger*, 1881, p. 285)].

Plus tard (25 mars 1882), M. Engelmann signale à l'Académie un *bacterium* dont la rapidité des mouvements dépend exclusivement de l'influence exercée par la lumière. Ce *Bacterium photometricum* se meut d'autant plus rapidement que l'intensité lumineuse est plus grande. Le maximum s'observe dans l'ultra-rouge et l'orangé de la lumière du soleil et du gaz. L'action prolongée d'une lumière intense fait entrer la bactérie en repos. Tout changement dans l'intensité et la couleur ranime les mouvements. La direction de ces mouvements est modi-

fiée par une diminution subite de l'intensité ou de la qualité de la lumière.

M. Engelmann n'a pu démontrer dans cette étude l'existence d'un dégagement d'oxygène. Et, comme l'absorption des rayons calorifiques de l'ultra-rouge n'a aucune influence sur le déplacement de ces bactéries, il faut bien en conclure que la lumière agit sur la nutrition de certaines d'entre elles et produit des phénomènes réducteurs comparables à l'assimilation (Puisé dans la *Revue internationale des sciences biologiques*, 1882).

La lumière blanche agit encore sur la végétation des mucorinées.

M. Van Tieghem a observé que la lumière exerce une influence accélératrice sur le développement du *Penicillium glaucum*.

En forçant ce champignon à végéter dans des flacons pleins d'huile, on constate que le mycélium croît en s'élevant le long de la paroi éclairée, contre laquelle il s'applique étroitement. Si le *penicillium* est semé sur des fragments de terre cuite imbibés d'eau, immergés ensuite dans l'huile, on remarque que c'est seulement sur les faces éclairées des fragments que le mycélium forme un tapis serré; il ne se développe pas sur les faces qui se trouvent dans l'obscurité [Action de la lumière sur la végétation du *penicillium glaucum* dans l'huile, par M. Van Tieghem (*Bulletin de la soc. bot. de France*, séance du 10 juin 1881)].

Les schizophytes se comporteraient à la manière du *penicillium*, car Zopf a remarqué que le *Beggiatoa rosea persicina* se développe mieux du côté d'où vient la lumière que du côté opposé (*Die Spaltpilze, in Encyklopœdie der Naturwissenschaften*, Erste Abtheilung, 3e Lieferung, 1883).

Voici maintenant des travaux qui se rattachent plus directement à l'étude que nous avons entreprise.

MM. Arthur Downes et P. Blunt se sont demandés si la lumière est favorable ou défavorable au développement des bactéries (Voy. *Researches on the effect of light upon Bacteria and other organismus; in proceedings of The Royal Society*, décembre 1877).

En se servant des bactéries ordinaires de la putréfaction et du liquide de M. Pasteur, ils auraient observé :

1° Que la lumière retarde ou empêche le développement des bactéries et des champignons microscopiques;

2° Que cette influence est moins rapide sur les champignons que sur les bactéries;

3° Que l'action retardante appartient à la lumière diffuse ordinaire, mais surtout aux rayons actiniques du spectre solaire;

4° Que l'aptitude d'un liquide à servir de milieu de culture n'est pas diminuée par l'exposition au soleil; tandis que les germes présents dans ce liquide peuvent être entièrement détruits par la seule action de la lumière;

5° Enfin, qu'un fluide putrescible peut être préservé par la seule et même influence;

6° Toutefois, que l'action retardante de la lumière serait supprimée par le vide.

Malheureusement, nous voyons tous les jours des phénomènes de putréfaction s'établir en pleine lumière et se poursuivre à l'abri de l'air. Par conséquent, une grande variété dans le *modus faciendi* a dû produire les résultats contradictoires contenus dans la note de MM. Downes et Blunt. Si les conditions des expériences eussent été identiques, on n'aurait pas vu la lumière agir d'une manière aussi variée sur le développement des germes.

Tout récemment (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 12 janvier 1885), M. Duclaux s'est occupé de l'influence de la lumière du soleil sur la vitalité des germes de microbes.

Ses études ont porté sur le *Tyrothrix scaber*, agent destructeur de la matière albuminoïde que l'on peut faire vivre dans le bouillon Liebig et dans le lait. En faisant sécher une goutte de culture de ce microbe, prise au moment de la formation des spores, dans des matras que l'on exposait à la lumière du soleil ou à la lumière diffuse dans une étuve convenablement chauffée, M. Duclaux a constaté que les germes desséchés à la lumière diffuse étaient capables de végéter au bout de trois ans, tandis qu'après un laps de temps, variant

de quinze jours à deux mois, les germes exposés au soleil étaient plus ou moins stérilisés. La lumière du soleil serait donc un agent hygiénique d'une grande puissance.

Les expériences de M. Duclaux diffèrent de celles de MM. Downes et Blunt en ce qu'elles ont été faites sur les germes d'un microbe défini, au lieu de porter sur des espèces multiples et à différents états d'évolution. Mais elles ne sont pas plus concluantes au point de vue pratique.

Quant aux ferments proprement dits, il semble d'après M. Schutzenberger, que leur action soit plus lente à l'obscurité.

Comme on le voit, toutes les recherches que nous venons d'analyser ont eu pour but un problème de science pure ou un problème d'hygiène publique ; aucune ne s'applique aux microbes pathogènes[1]. Lorsqu'elles ont porté sur des ferments comparables, jusqu'à un certain point, aux microbes virulents, on s'est proposé de connaître la persistance de leur vitalité plutôt que les changements survenus dans les manifestations de leur activité.

L'intérêt de nos expériences découlera donc de ces deux conditions : 1° qu'elles ont porté sur un micro-organisme virulent nettement déterminé ; 2° qu'elles ont fait marcher de pair l'étude des modifications morphologiques et végétatives du bacillus anthracis et celle des changements survenus dans ses propriétés pathogènes.

CHAPITRE II.

EXPÉRIENCES FAITES AVEC LE BACILLUS ANTHRACIS.

Nous nous proposions, avions-nous dit, de rechercher l'influence comparée de la lumière blanche et de ses divers rayons constituants sur le développement et l'activité patho-

[1] Pendant que nous nous occupions du *Bacillus anthracis*, M. Duclaux a étendu ses premiers travaux à quelques microcoques pathogènes. Les résumés de nos expériences parurent à huit jours d'intervalle, dans les *Comptes rendus de l'Académie des sciences* (juillet 1885).

gène du *bacillus anthracis*. Les expériences ont été poursuivies avec la lumière artificielle, puis avec la lumière du soleil.

ART. 1er. — *Influence de la lumière du gaz.*

Cette étude dut être faite à l'abri de la lumière du jour, dans un laboratoire obscur.

Les sources lumineuses étaient de forts becs de gaz à double courant d'air que nous disposions de la manière suivante :

Le tube de tirage était entouré d'une gaine métallique percée d'un trou circulaire de 2 centimètres et demi de diamètre, à la hauteur de la partie la plus éclatante de la flamme. Celle-ci était amenée au foyer principal d'une lentille biconvexe de 3 dioptries environ fournissant, au delà, un faisceau lumineux, à rayons parallèles, dans lequel on exposait les cultures.

Pour obtenir les rayons colorés, nous avons renoncé à l'usage du prisme, à cause de la faible intensité de nos sources lumineuses. Nous avons renoncé de même à l'interposition de verres colorés, parce que la plupart de ceux que l'on trouve dans le commerce ménagent de grandes surprises, ainsi que l'on peut s'en convaincre au spectroscope. A part les verres rouges, tous les échantillons qui nous ont été présentés laissaient passer plus ou moins tous les rayons du spectre.

Force était donc de nous rabattre sur les écrans colorés liquides. Outre les matières colorantes dont l'usage est classique, nous avons cherché dans l'arsenal de la teinture lyonnaise des couleurs qui ne laisseraient passer que l'un ou l'autre des rayons du spectre. Les résultats n'ont pas été très heureux. Aussi avons-nous limité le champ de nos expériences à la comparaison de l'obscurité avec la lumière blanche et les rayons les plus réfrangibles et les moins réfrangibles du spectre.

Dans tous les cas, un examen spectroscopique préalable

nous faisait connaître les rayons absorbés par les écrans que nous utilisions.

Nous avons essayé d'obtenir les rayons jaunes en plongeant du chlorure de sodium fondu dans la flamme du brûleur du saccharimètre de Laurent. Mais ces rayons avaient une faible intensité ; aussi n'avons-nous pas persévéré à étudier l'influence qu'ils pouvaient exercer sur nos cultures.

Puisque nous voulions connaître l'influence de la lumière, il fallait que toutes les conditions de l'expérience, moins l'éclairage, fussent aussi semblables que possible.

Pour cela, les cultures ont été faites dans des matras de même forme et de même capacité, chargés d'une égale quantité de bouillon incolore. En outre, comme nous devions toujours procéder par comparaison, deux matras étaient mis en culture simultanément dans des compartiments isolés d'une étuve. Nous avons choisi une étuve de Gay-Lussac, divisée par une planchette verticale en deux compartiments distincts; la porte pleine métallique avait été remplacée par une porte vitrée ; des bourrelets de coton cardé interposés entre la porte et la cloison, achevaient d'isoler les compartiments et empêchaient toute filtration des rayons lumineux aux bords de la cloison. Les compartiments étaient tapissés de papier blanc.

Avant de commencer des cultures dans une étuve disposée ainsi, il faut s'assurer que la température est uniforme dans les deux loges. Le voisinage d'un mur, d'une porte, d'une fenêtre, peut abaisser la température d'un compartiment; inversement, la proximité d'un poêle, d'un calorifère, en hiver, d'une fenêtre qui admet les rayons du soleil, en été, peut élever la température dans une partie de l'étuve.

Nous avons rétabli l'équilibre en appliquant du papier noir ou blanc sur les parois du compartiment dont la température était trop faible.

Enfin, il faut veiller à ce que la distribution des flammes du brûleur au-dessous de l'étuve, une fois bien établie pour une température donnée, ne change plus ; autrement, on devrait recommencer les tâtonnements de la première heure.

Nous insistons longuement sur ce mince détail de techni-

que, parce que sa méconnaissance conduirait à des erreurs fâcheuses.

§ 1er. — Influence de la lumière blanche sur la végétation du *Bacillus anthracis*.

La pratique journalière apprend que les cultures de ce microbe réussissent très bien à la lumière diffuse et à l'obscurité. Qu'arriverait-il si l'on augmentait l'intensité de l'éclairage?

Si, à l'aide du procédé sus-indiqué, on éclaire vivement un bouillon de culture fraîchement ensemencé, on s'aperçoit que la lumière retarde la végétation du mycélium.

Trente-six heures après le début d'une expérience, si l'on compare une culture faite dans la lumière du gaz à une culture faite dans l'obscurité, on constate des différences à l'œil nu et surtout au microscope.

A l'œil nu, on remarque un trouble moins abondant du bouillon vivement éclairé,

Au microscope, on trouve dans ce bouillon de longs filaments mycéliques, libres et pauvres en spores, tandis que, dans le ballon maintenu à l'obscurité, l'examen révèle la présence de mycélium déjà fragmenté et chargé de spores.

L'évolution du mycélium et le développement des spores marchent donc plus vite à l'obscurité.

La différence est plus accusée quand on féconde les cultures avec du mycélium que lorsqu'on la féconde avec des spores.

Mais elle devient surtout très manifeste lorsque la température à laquelle se fait la culture est dysgénésique, c'est-à-dire peu favorable à la multiplication des bacilles. En élevant la température à un degré voisin de celui où s'arrête la végétation du bacille, la vie est comme suspendue dans le matras soumis à la lumière blanche, tandis qu'elle apparaît dans le matras placé dans l'obscurité.

La vie est simplement suspendue et non supprimée, car il suffit que l'on intercepte les rayons lumineux qui frappent le matras pour que la végétation s'établisse à son intérieur.

En résumé, la lumière du gaz, dirigée sans discontinuité sur des cultures du bacillus anthracis dans un milieu liquide et transparent, gêne légèrement l'évolution du microbe. Cette propriété s'exerce d'une manière insignifiante lorsque toutes les autres conditions sont favorables au développement de cet organisme. Elle est néanmoins réelle, puisqu'elle devient évidente, si on rend la température ambiante dysgénésique.

§ 2. — Influence des rayons colorés sur la végétation du *Bacillus anthracis*.

On a dit précédemment que cette étude a porté seulement sur l'influence des rayons extrêmes du spectre, les rayons calorifiques et les rayons actiniques. On a comparé leur influence à celle de deux facteurs connus, l'obscurité et la lumière blanche.

a. Si l'on fait simultanément une culture dans l'obscurité et une autre dans les rayons rouges obtenus par le passage de la lumière du gaz à travers une solution de coralline, les résultats diffèrent peu l'un de l'autre à l'œil nu. Mais en recourant au microscope, on s'aperçoit que le nombre des spores, leur netteté et leur réfringence sont plus considérables dans la culture exposée aux rayons colorés.

b. Si l'on compare l'influence de la lumière blanche à celle de la lumière rouge, *a fortiori* l'avantage appartiendra-t-il à la culture faite sous les rayons rouges. Nous avons pu nous en convaincre sur des cultures en matras et sur des cultures faites sous le microscope, dans la chambre humide de Ranvier.

Ces dernières expériences étaient installées de la manière suivante : en face de deux microscopes, sur la platine desquels sont placées deux cultures de bacilles charbonneux dans des chambres humides avec rigole à air de Ranvier, on dispose une bonne lampe à gaz pour observation microscopique. Entre la source lumineuse et le miroir, on interpose, au-devant d'un microscope, un vase à faces parallèles rempli d'une solution concentrée d'alun, et au-devant de l'autre, une solution de coralline. Les observations peuvent se faire

à chaque instant. A partir du moment où les spores émettent du mycélium, on s'aperçoit que celui-ci est plus avancé dans son évolution sous les rayons rouges que sous la lumière blanche.

c. Des cultures en matras ou des cultures dans la chambre humide de Ranvier peuvent être exposées comparativement aux rayons rouges, calorifiques et aux rayons actiniques situés à droite de la raie F de Frauenhofer.

Or, pendant que le mycélium se présente en nombreux filaments courts et chargés de spores dans les cultures conduites sous les rayons rouges, il est plus rare et ses filaments sont allongés et pauvres en spores dans les cultures faites sous les rayons bleus et violets. Nous avons même constaté sur quelques filaments de ces dernières des articles terminaux renflés en pseudo-thèques, indices certains de la lenteur de l'évolution du mycélium.

Conséquemment, les rayons actiniques sont moins favorables à la sporulation que les rayons calorifiques.

§ 3. — Influence de l'absorption d'une partie des rayons jaunes et orangés sur la végétation du *Bacillus anthracis*.

L'hémoglobine oxygénée absorbe une partie des rayons compris entre les raies D et E de Frauenhofer, c'est-à-dire une partie des rayons les plus éclairants de la lumière du gaz.

Si l'on interpose un écran liquide, formé d'une solution d'hémoglobine dans l'eau distillée, entre la source artificielle de lumière et des cultures en matras, on constate que la végétation du mycélium et la sporulation sont plus actives dans ces cultures que dans celles qui sont faites sous les rayons de la lumière blanche.

D'où l'on peut conclure que la faible action dysgénésique qui appartient à la lumière blanche artificielle dépend principalement de son intensité et des rayons lumineux proprement dits.

§ 4. — Influence de la lumière blanche et des rayons colorés sur les propriétés pathogènes du *Bacillus anthracis*.

Étudiées à ce point de vue, nous devions prendre pour type la virulence des cultures faites dans l'obscurité et rapporter à elle les effets pathogènes des cultures faites sous les rayons de la lumière blanche, sous les rayons actiniques et calorifiques.

Un instant, nous avons cru que l'action prolongée de ces rayons pendant plusieurs générations produirait une modification de ces effets dans un sens ou dans l'autre. Nous espérions surtout parvenir à atténuer le bacillus anthracis par l'un de ces procédés.

Les résultats n'ont pas répondu à cette attente.

Si l'on inocule comparativement, sur le cobaye, et par injection sous-cutanée, des bacilles cultivés à l'obscurité et des bacilles cultivés à la lumière blanche ou sous les rayons rouges, on n'observe pas de différence entre l'intensité des lésions locales et le moment de l'arrivée de la mort.

Si l'on poursuit la même comparaison entre les bacilles cultivés à l'obscurité et les bacilles cultivés sous les rayons actiniques, on constate, le plus souvent que les cobayes inoculés avec les seconds meurent plus vite que les autres. Mais nous n'oserions pas donner cette différence comme absolument constante.

Par conséquent, la lumière blanche artificielle fournie par le gaz et ses principaux rayons constituants ne modifie pas sensiblement la virulence du bacillus anthracis.

De même, l'absence ou la présence de la lumière artificielle blanche ou colorée n'impriment pas de différences profondes à la végétation de ce micro-organisme. Pourtant, il est indéniable que la lumière blanche exerce une légère action dysgénésique sur les spores et principalement sur le mycélium. Comme celle-ci est supprimée par l'absorption des rayons les plus lumineux du spectre, il était permis de supposer que cette influence dysgénésique, esquissée ici en quelque sorte, ressortirait avec netteté en exposant les cultures à l'action des radiations solaires.

ART. 2. — *Influence des radiations solaires.*

Pour entreprendre cette étude dans de bonnes conditions, nous avons choisi une période de l'année où le soleil se montre avec une régularité aussi grande que possible et où la température qui l'accompagne est sensiblement la même, c'est-à-dire la seconde quinzaine de juillet et la première quinzaine d'août.

Elle a porté sur trois points principaux : 1° la végétabilité des spores ; 2° la végétation et la végétabilité du mycélium ; 3° la virulence des cultures du bacillus anthracis.

Avant de commencer la description des expériences qui ont été faites sur ces points, il est indispensable d'indiquer en quelques mots les conditions générales qui furent observées et la valeur des expressions usitées dans le cours de cet article.

Ainsi, on entend par végétabilité des spores ou du mycélium le pouvoir que possèdent les spores ou le mycélium du *bacillus anthracis* de donner naissance à du mycélium nouveau. On constate qu'elle est modifiée par la rapidité plus ou moins grande avec laquelle la végétation apparaît au sein des cultures et par l'abondance du trouble qui accompagne l'établissement de toute végétation microbienne.

A propos des conditions communes à toutes ces expériences, nous devons dire que l'on a mis un soin scrupuleux à écarter toutes les causes modificatives de la végétation des bacilles autres que les changements apportés dans l'éclairage. Par exemple, les cultures en matras étaient enfermées dans une étuve vitrée, afin que la différence de température soit insignifiante entre le matras ensoleillé et le matras maintenu dans l'obscurité. Les matras étaient choisis de telle sorte qu'ils eussent la même forme et la même capacité. On les chargeait uniformément d'un bouillon clair et aussi incolore que possible.

Enfin, grâce à l'obligeance de notre collègue, M. le professeur Péteaux, nous avons pu opérer dans un local et avec des instruments appropriés au but que nous poursuivions. Le local était exposé au midi. Un héliostat recueillait constam-

ment les rayons solaires et les lançait, dans le laboratoire, sur les matras à culture. Ceux-ci arrivaient directement sur les cultures ou bien, après avoir traversé des écrans liquides chargés d'absorber les rayons calorifiques ou certains rayons colorés.

§ 1er. — Influence du soleil sur la végétabilité des spores du *Bacillus anthracis*.

Prenons plusieurs ballons chargés de bouillon de veau salé et phosphaté, semons dans chacun une goutte d'une culture achevée où le microscope montre des spores libres et des fragments de mycélium sporulés, portons ensuite un ballon témoin dans le compartiment obscur d'une étuve chauffée à $+36°$, les autres dans le compartiment ensoleillé, où ils séjourneront une heure, deux heures, trois heures, etc., après quoi on les place successivement dans le compartiment obscur, nous obtenons les résultats suivants : Deux heures d'exposition au soleil du mois de juillet, par une température comprise entre $+35°$ $+39°$ supprime la végétabilité dans ces cultures fraîchement ensemencées. Il s'agit réellement d'une suppression, car aucun des ballons que nous avons ensoleillés au moins pendant deux heures, du 19 au 27 juillet 1885, ne présentait de traces de végétation au bout d'un mois, bien qu'ils eussent été conservés dans une étuve sombre à température eugénésique. Quand les ballons sont soumis moins de deux heures à l'influence des rayons solaires, la végétabilité n'est pas supprimée, mais simplement ralentie. Dans ce cas, l'influence dysgénésique du soleil est d'autant plus grande que la durée de l'exposition à la lumière se rapproche davantage de deux heures. Ainsi, tandis que des traces de végétation deviennent évidentes dans le matras témoin en huit à neuf heures, elles n'apparaissent qu'après seize à dix-huit heures dans les matras ensoleillés, *au milieu du jour*, pendant une heure ; après trente heures, dans les matras ensoleillés une heure et demie, et après trois à quatre jours, dans les matras ensoleillés une heure quarante-cinq minutes.

§ 2. — **Quels sont les rayons constituants de la lumière solaire qui agissent le plus efficacement sur la végétabilité des spores du *Bacillus anthracis* ?**

Les radiations solaires atteignent donc profondément la végétabilité des spores du bacillus anthracis, puisqu'il suffit d'exposer des bouillons récemment ensemencés pendant deux heures à ces radiations pour les frapper de stérilité. Cette influence appartient-elle à la lumière solaire tout entière ou à certains rayons constituants ? C'est une question intéressante dont nous avons cherché la solution.

On arrive aisément à se convaincre que cette influence n'appartient pas aux rayons calorifiques ou actiniques. Que l'on place entre l'héliostat et la porte vitrée de l'étuve un flacon à faces parallèles plein d'une solution qui n'admet que les rayons rouges ou les rayons actiniques du spectre, on verra les matras éclairés de cette manière se troubler à peu près autant et aussi vite que les matras plongés dans l'obscurité.

Cette expérience peut être faite plus simplement. Il suffit d'enfermer le bouillon ensemencé avec des spores dans une série de tubes Pasteur, d'immerger ceux-ci sous des solutions colorées contenues elles-mêmes dans des vases transparents, comme des vases à fœtus, et d'exposer directement au soleil.

Si les vases reçoivent les rayons solaires pendant une journée, la culture commence quelquefois à leur intérieur ; dans tous les cas, elle se poursuit normalement, quand les tubes sont portés à l'étuve sombre.

Serait-elle donc l'apanage des rayons lumineux du spectre ? On serait tenté de le croire par voie d'exclusion ; mais si l'on entreprend une démonstration directe, on est bientôt désabusé.

Il est difficile de faire l'expérience nécessaire à cette démonstration, autrement qu'en employant les rayons fournis directement par la décomposition de la lumière solaire avec le prisme.

Pour cela, nous avons transformé un laboratoire en étuve sombre, en fermant les ouvertures avec des écrans opaques

et en échauffant l'atmosphère jusqu'à + 35°. A travers une ouverture ménagée dans le volet d'une fenêtre exposée au midi, pénétrait un faisceau de lumière solaire recueilli par l'héliostat. Ce faisceau était dirigé sur l'arête d'un prisme, de manière à obtenir au delà un spectre fort étalé. Il devenait alors facile de suspendre un tube Pasteur dans chacune des couleurs du spectre.

Ce dispositif réalisé, nous avons réparti du bouillon fécondé avec des spores dans sept tubes Pasteur stérilisés, puis nous les avons exposés séparément pendant quatre heures, de onze heures du matin à trois heures du soir, dans les sept teintes du spectre. Au bout de ce temps, les tubes furent transportés dans l'étuve sombre à température engénésique. Le lendemain, tous offraient des indices de culture et il était à peu près impossible de dire si le développement était moins avancé ou moins abondant dans les tubes exposés aux rayons orangés et jaunes que dans les tubes soumis aux rayons calorifiques et actiniques. Au contraire, le tube exposé au soleil pendant le même temps, à titre de témoin, était absolument stérile.

Conséquemment, il ne semble pas que l'action suspensive ou destructive de la végétabilité des spores du bacillus anthracis appartienne à quelques-uns seulement des rayons du spectre solaire. Cette propriété est l'apanage de la lumière solaire complète.

§ 3. — L'influence de la lumière solaire est en rapport avec son intensité.

En effet, si les rayons solaires traversent une couche d'eau distillée de 2 centimètres d'épaisseur, la semence qui les reçoit se développe à peu près aussi bien que dans l'obscurité ou derrière un écran coloré rouge ou bleu.

Nous avons fait l'expérience plusieurs fois de la manière suivante : deux ballons sont fécondés avec des spores identiques. L'un est placé dans le compartiment obscur de l'étuve ; l'autre, dans le compartiment dont la porte est vitrée. Sur le trajet du faisceau lumineux réfléchi par l'héliostat, on inter-

pose un flacon en verre à faces parallèles rempli d'eau distillée. Les cultures sont maintenues dans ces conditions pendant plus de deux heures. Puis on porte le matras exposé jusque-là aux rayons solaires dans le compartiment sombre de l'étuve. Le lendemain matin, le bouillon est presque également troublé dans les deux matras.

Il suffit donc d'interposer un écran transparent, mais qui absorbe une certaine quantité de lumière, entre l'héliostat et la culture pour supprimer l'action destructive que le soleil exerce sur la végétabilité des spores du bacillus anthracis.

On peut supposer qu'en faisant diminuer graduellement l'épaisseur de cet écran, on parviendrait à diminuer peu à peu l'effet qu'il produit, c'est-à-dire que l'on assisterait d'abord à un simple retard, puis à une suppression complète de la végétation.

Tous les écrans transparents ne se comportent pas comme les écrans d'eau distillée. Ainsi, dans trois expériences que nous avons faites avec une solution concentrée d'alun, nous avons obtenu deux fois une suppression complète de la végétabilité et une fois un retard de quarante-huit heures dans l'apparition du développement des spores en mycélium.

On se demandera sans doute avec curiosité la cause qui entraîne une différence entre l'action de ces écrans (eau distillée et solution d'alun) qui sont, en apparence, aussi transparent l'un que l'autre. On sait que les solutions d'alun retiennent les rayons calorifiques. Mais dans le cas actuel, l'absorption des rayons calorifiques devait être plutôt favorable que nuisible à la culture, attendu que celle-ci était plongée dans une étuve chauffée entre $+38°$ et $+39°$ et qu'une élévation notable aurait transformé la température engénésique en température dysgénésique.

Il est alors permis de supposer que la solution d'alun atténue moins l'intensité de la lumière que l'eau distillée, sous la même épaisseur.

Une semblable hypothèse devait être soumise au contrôle expérimental. Nous choisissons deux flacons à faces parallèles, aussi semblables que possible et par la qualité du verre et par l'écartement des faces. Nous en remplissons un avec

de l'eau distillée, l'autre avec une solution concentrée d'alun. Sur une face de chacun des flacons, nous appliquons une feuille de papier photographique; par-dessus nous disposons une feuille de papier noir absolument opaque; le papier noir couvre, en outre, deux autres faces parallèles des flacons. Ceux-ci sont exposés à la lumière au même instant et au même lieu, de telle sorte que les rayons lumineux sont obligés de traverser l'eau distillée ou la solution d'alun pour arriver sur la face impressionnable du papier.

Si on lave les feuilles de papier pour enlever les sels d'argent en excès et si on fixe à l'hyposulfite de soude, on constate que la réduction est un peu plus forte sur la feuille de papier exposée derrière la solution d'alun que sur l'autre. Toutefois, la différence n'est pas considérable.

§ 4. — Mécanisme de l'action de la lumière du soleil sur la végétabilité des spores du *Bacillus anthracis*.

En général, les spores passent pour opposer une résistance énorme aux causes de destruction. On s'étonnera sans doute de voir celles du *bacillus anthracis* perdre si rapidement leur végétabilité sous l'influence des rayons solaires.

M. Nocard a supposé, dans une revue critique qu'il a faite à propos de notre communication préalable sur ce sujet (1), que les spores que nous semions dans nos ballons commençaient à végéter, en dépit des rayons solaires, et que le jeune mycélium issu des spores était stérilisé par ces rayons en fort peu de temps.

Nous ne connaissons pas le degré de résistance qu'un mycélium naissant oppose à l'action de la lumière solaire; mais nous avons apprécié celui d'un mycélium âgé de 18 à 24 heures, comme on le verra dans les paragraphes suivants. Or, ce mycélium demande 27 à 30 heures d'insolation pour être frappé de stérilité.

On peut objecter, il est vrai, que l'effet de la lumière était considérablement amoindri par le trouble causé dans les bouillons par la végétation dont ils sont le siége.

(1) *Recueil de Médecine Vétérinaire*, numéro du 15 septembre 1885.

Aussi ajouterons-nous, qu'à priori, il ne semble pas que deux heures suffisent aux spores, que l'on sème dans un bouillon dont la température initiale est de 18° environ, pour donner du mycélium par génération. De sorte qu'il est infiniment probable que l'action modificatrice de la lumière s'exerce sur la spore même.

Une expérience pouvait résoudre directement cette question. Elle consisterait à exposer du bouillon fraîchement fécondé avec des spores aux rayons du soleil, en ayant soin de le faire reposer sur de la glace, afin de maintenir la température au-dessous de celle qui se prête à leur évolution. Si les spores ne se développent pas ultérieurement, lorsque les cultures auront été déposées dans une étuve obscure à température eugénésique, c'est qu'elles auront été directement stérilisées par les radiations solaires.

Or, l'état climatérique ne nous ayant pas permis de faire cette expérience, nous l'avons instituée en nous servant de la lumière électrique.

Toutefois, il a fallu apporter un changement important à la forme des vases à culture. Au lieu de ballons, nous avons adopté de petites éprouvettes aplaties. Le bouillon se présente ici sur une épaisseur qui ne dépasse pas 2 à 3 millimètres. Nous nous sommes assuré que les spores répandues dans un bouillon refroidi par le contact médiat de la glace étaient parfaitement frappées de stérilisation au bout d'une heure d'exposition à la lumière électrique fournie par une lampe à charbon.

En résumé, nous avions constaté que la lumière du gaz ralentissait la végétation du *bacillus anthracis*. Ici, nous venons de démontrer que la lumière du soleil de juillet détruit la végétabilité des spores de ce micro-organisme, dans un milieu liquide, en deux heures. Il ne faut pas perdre de vue que le milieu liquide était contenu dans un matras Pasteur, dont il occupait à peu près le cinquième de la capacité intérieure; car, ainsi que l'on s'en convaincra plus tard, l'épaisseur sous laquelle se présente le liquide nutritif modifie directement les effets de l'insolation : plus la couche liquide est mince, plus les effets de l'insolation sont rapides ou prononcés.

Ces faits sont fort instructifs : 1° parce qu'ils renseignent sur la puissance destructive du soleil vis-à-vis certains germes pathogènes; 2° parce que, en s'ajoutant à d'autres faits déjà connus, ils démontrent que la spore n'est pas aussi résistante qu'on s'est plu à le croire, et que les tentatives d'atténuation que l'on a entreprises ou que l'on voudrait entreprendre sur les virus à cet état sont parfaitement légitimes.

§ 5. — Influence du soleil sur la végétation du mycélium du *Bacillus anthracis*.

Nous avons étudié, dans les paragraphes précédents, l'influence du soleil sur la végétabilité des spores du bacille de la fièvre charbonneuse. Passons maintenant à la description des modifications que le soleil imprime à la végétation du mycélium, dans des cultures en voie d'évolution.

On a vu que la lumière blanche était la lumière modificatrice par excellence. La germination des spores se fait dans les rayons du spectre pris isolément. Par conséquent, on se contentera d'examiner ici l'influence de la lumière solaire complète.

Si on fait germer des spores de *bacillus anthracis* dans une étuve sombre, à température eugénésique, et que, vingt-quatre à trente-six heures après, on transporte les matras, pendant le jour, dans une étuve ensoleillée, et, pendant la nuit, dans une glacière, pour couper court aux progrès du mycélium en dehors des périodes diurnes, on voit que l'évolution des bacilles n'est pas arrêtée immédiatement par l'action des rayons solaires. Ainsi, les filaments mycéliques forment quelques spores, s'ils n'en renfermaient pas au moment où les cultures ont été retirées de l'étuve sombre, ou bien le nombre des spores augmente notablement dans le mycélium, si les filaments en présentaient déjà quelques-unes. On constate, en outre, que le mycélium se fragmente, que certaines spores deviennent libres; en un mot, que les cultures continuent leur évolution.

Toutefois, l'évolution s'achève avec lenteur et selon le mode qu'elle affecte habituellement dans les milieux nutritifs

peu favorables. Ainsi les fragments de bacilles se réunissent souvent en amas irréguliers dans lesquels les spores se forment comme dans des sortes de zoogloea.

§ 6. — Influence de la lumière solaire sur la végétabilité du mycélium du *Bacillus anthracis*.

Nous venons d'examiner l'influence que le soleil exerce sur l'évolution des cultures; nous allons maintenant étudier les effets de l'insolation sur la végétabilité ou la propriété du mycélium de se multiplier dans de nouvelles cultures.

Nous devons dire d'emblée que ces effets sont beaucoup moins rapides sur la végétabilité des spores fraîchement ensemencées dans un bouillon transparent.

En transportant au soleil des matras Pasteur qui renfermaient des cultures en évolution depuis un ou deux jours, il a fallu vingt-cinq à trente heures d'exposition aux rayons solaires pour détruire la végétabilité du mycélium plus ou moins sporulé qu'elles contenaient. Dans une première série de matras, nous avons vu disparaître cette propriété à la vingt-septième heure; dans une autre série, à la vingt-huitième heure.

Nous rappellerons que ces expériences ont été faites sous le soleil de juillet, quand le thermomètre oscillait, au voisinage des matras, entre + 30° et + 36°.

La disparition de la végétabilité était constatée à l'aide de la culture ou plutôt de cultures successives que l'on fécondait avec le contenu de la culture ensoleillée. On puisait la semence à une heure de plus en plus éloignée du moment où l'on avait commencé à exposer la culture mère au soleil.

Ce procédé a permis de connaître le mode selon lequel la végétabilité se retire des cultures ensoleillées. On a pu voir que celle-ci disparaît graduellement.

La modification se traduit de deux manières : 1° par le degré de rapidité avec lequel la végétation s'établit dans les cultures d'essais; 2° par l'abondance de la végétation.

Or, l'apparition du développement dans les cultures filles se fait de plus en plus attendre au fur et à mesure que la se-

mence a été de plus en plus ensoleillée. Dans nos bouillons et à la température de notre étuve, une semence normale offrait des indices de culture au bout de dix à douze heures. Une semence ensoleillée quatre et huit heures ne donnait des signes évidents de végétation qu'entre vingt et vingt-quatre heures. Une autre, exposée aux rayons solaires quinze et vingt heures, ne commençait à évoluer qu'entre trente-six et quarante heures. En outre, plus les cultures évoluent tardivement, moins elles se troublent. Si l'on disposait en file la série des cultures d'essais, on pourrait établir, sur le trouble qu'elles présentent, une gamme descendante d'une régularité presque parfaite. Elle aboutirait à un bouillon absolument vierge. Ce dernier correspondrait à la semence de laquelle le pouvoir végétatif s'est entièrement retiré.

§ 7. — La perte de la végétabilité marche de la même manière dans une seule ou dans plusieurs générations successives.

Les lignes précédentes démontrent que la végétabilité diminue à peu près en raison de la durée de l'exposition de la culture aux rayons du soleil.

La diminution obtenue par un certain temps d'insolation est acquise à une culture. On peut l'augmenter successivement le lendemain, le surlendemain, jusqu'à disparition de la végétabilité. Pour cela, il suffit d'exposer le ballon au soleil pendant les périodes diurnes et de le déposer à l'étuve pendant les périodes nocturnes.

Bien plus, les résultats acquis partiellement se transmettent aux générations suivantes, pourvu qu'elles se succèdent à d'assez courts intervalles.

Par exemple, on anéantira, en huit à neuf heures, la végétabilité d'une culture dont la semence a été ensoleillée pendant vingt-cinq heures.

Une culture de troisième génération dont les cultures mères ont été exposées d'abord dix-sept heures, puis neuf heures au soleil, perd son pouvoir fécondant à la suite d'une insolation de dix heures.

Ce fait est très intéressant. Il montre avec netteté la gra-

dation des effets de l'insolation sur les cultures du *bacillus anthracis* et donne immédiatement l'idée de chercher si les propriétés pathogènes de ces cultures ne subiraient pas des modifications parallèles, déterminées, et susceptibles de se conserver par voie de génération.

On sera probablement frappé de la différence implicitement signalée entre la résistance des spores et celle du mycélium à l'action des radiations solaires. Il résulte des expériences rapportées ci-dessus que pour supprimer la végétabilité du mycélium il faut quinze fois plus de temps que pour anéantir celle des spores au moment de l'ensemencement.

Cette différence tient plus aux conditions dans lesquelles s'exerce l'action de la lumière qu'au degré de résistance des deux états précités du *bacillus anthracis*.

Lorsque le bouillon vient d'être fécondé avec une goutte chargée de spores, l'intérieur du matras est d'une transparence parfaite et l'intensité de la lumière ne subit presque aucune diminution de la part des couches liquides qu'elle traverse. Au contraire, lorsqu'on expose au soleil une culture datant de vingt-quatre à trente-six heures, les rayons pénètrent difficilement dans tous les points du bouillon, attendu qu'il est troublé ou rendu fortement opalescent par le mycélium qu'il tient en suspension. Nous avons montré que cette interprétation était fondée en faisant agir la lumière électrique sur des cultures plus ou moins riches ou en couches plus ou moins épaisses.

§ 8. — Influence du soleil sur la virulence des cultures du *Bacillus anthracis*.

Quoiqu'il en soit, nous nous sommes appliqué à déterminer la modification que le soleil peut imprimer *à la virulence* des cultures faites dans les matras Pasteur, cultures qui offrent, à peu de chose près, la même opalescence, quand elles ont le même âge.

Nous avons vu, au paragraphe précédent, que si l'on expose au soleil une culture datant de vingt-quatre à trente-six heures et qu'on prélève une goutte toutes les quatre à

cinq heures, pour la déposer dans des ballons vierges, on constate un retard croissant dans le début de l'évolution des cultures filles et une diminution graduelle de la récolte.

Si on divise, chaque fois, la quantité prélevée en deux parties dont une est inoculée à deux cobayes, on conduit simultanément une double série d'expériences fort intéressantes.

Pendant que les matras se troublent de moins en moins et font attendre de plus en plus les premières traces de végétation, les cobayes succombent d'abord au charbon dans les délais habituels, puis meurent plus tardivement, enfin, résistent à l'inoculation. Dans ce dernier cas, les survivants ont acquis une immunité plus ou moins forte.

Indiqué sous cette forme générale, ce fait très important ne pourrait servir de base à des tentatives régulières d'atténuation du virus. Il faut donc en préciser les conditions et entrer dans quelques détails.

Si l'on veut faire agir le soleil sur du mycélium dans le but d'atténuer sa virulence, il faut prendre des cultures d'une richesse moyenne, ou bien les étendre avec du bouillon ou de l'eau stérilisée si elles sont trop abondantes. Le liquide virulent est déposé dans des matras Pasteur sous une épaisseur qui n'excède pas un centimètre.

Les matras sont exposés directement au soleil, en ayant soin que l'air circule tout autour et que les corps du voisinage ne réfléchissent pas sur eux des rayons qui seraient capables d'élever trop notablement leur température intérieure. Quand le soleil est voilé par un nuage, pendant l'opération, il faut tenir compte du temps durant lequel les matras sont restés soustraits aux radiations lumineuses. Lorsque le soleil se couche, on transporte les matras à l'étuve; et on recommence l'opération le lendemain, vers 9 heures, en été, c'est-à-dire au moment où les rayons deviennent ardents.

En se conformant à ces indications, on obtient les résultats ci-après : Jusqu'à la dix-neuvième heure d'insolation, les cultures donnent la mort à tous les cobayes qui en reçoivent une goutte dans le tissu conjonctif sous-cutané. A la vingtième heure, le mycélium ne tue plus qu'un cobaye sur deux ; semé

dans un excellent bouillon, il ne commence à végéter qu'au bout de quarante-huit heures. A la vingt-cinquième heure, le mycélium est encore capable de végéter, mais il ne tue plus les cobayes auxquels on l'inocule. Enfin, à la vingt-huitième heure, sa végétabilité a disparu.

Si on éprouve les cobayes survivants, huit jours après l'inoculation du mycélium ensoleillé, on constate que les cobayes inoculés avec le mycélium ensoleillé pendant vingt et vingt-cinq heures résistent à l'insertion d'un virus très actif, tandis que les cobayes inoculés avec le mycélium ensoleillé pendant vingt-huit heures succombent dans les délais ordinaires.

La virulence du mycélium disparaît donc en même temps que la végétabilité. Mais avant sa disparition, elle subit une diminution parallèle à la perte graduelle de la végétabilité. De sorte que, après vingt à vingt-cinq heures d'insolation, le mycélium présente une virulence convenable pour *conférer* l'immunité.

Il est inutile de dire que les rayons colorés, qui modifient à peine la végétabilité et la végétation, n'atténuent pas la virulence des cultures.

Quant au mycélium qui procède de spores ensoleillées pendant un laps de temps insuffisant pour perdre leur végétabilité, il nous a paru doué d'une grande virulence.

On juge, par ces résultats, de la simplicité avec laquelle on pourra préparer des vaccins charbonneux pendant la saison d'été.

Une étude sur la persistance de l'atténuation obtenue par l'action du soleil, sur sa transmissibilité possible par voie de génération complèterait heureusement ce travail. Il devrait posséder un chapitre sur l'influence de la lumière sur des spores ou du mycélium desséchés, sur du sang charbonneux frais ou sec. Enfin, il devrait être suivi d'une étude sur les effets de la lumière électrique. Nous poursuivons les expériences qui permettront de donner ces compléments au présent mémoire.

Conclusions.

Les principales conclusions suivantes se dégagent de notre travail :

1° La lumière du gaz nuit légèrement à la végétation du bacillus anthracis ;

2° Le soleil de l'été supprime rapidement la végétabilité des spores si ses rayons pénètrent facilement dans le milieu liquide qui les tient en suspension ;

3° Le soleil de l'été diminue graduellement la végétabilité du mycélium et peut transformer les cultures en une série de vaccins, aussi sûrement que la chaleur ;

4° Ces effets sont obtenus avec la lumière complète et non par l'un quelconque de ses rayons constituants ;

5° Ils sont en raison de l'intensité des rayons et de la transparence des milieux ;

6° La lumière est un agent biologique très important dans la vie des infiniment petits ;

7° La lumière est probablement un facteur de l'atténuation de plusieurs virus, sinon de tous les virus.

II

L'ÉCORCE DU QUEBRACHO BLANCO ET SES PRINCIPES ACTIFS,

Par **Charles ÉLOY** et **Henri HUCHARD.**

Malgré ses usages populaires dans la médecine indigène de l'Amérique du Sud, le *Quebracho blanco* est un nouveau venu parmi les produits nombreux que la matière médicale européenne emprunte de plus en plus à la flore du Nouveau-Monde. En 1878 seulement, Penzoldt (d'Erlangen) administra sa décoction à l'homme malade, et en obtint une diminution du pouls et de la respiration, ainsi que l'atténuation de la dyspnée dans le cours de l'emphysème, de la phtisie et de la pleurésie.

D'autres observateurs contrôlèrent ces premières recherches, surtout après la découverte de l'un des principes actifs du Quebracho, l'*aspidospermine :* tels furent Berthold, Pribram, Picot (de Calsruhe), et Burkhart, pendant les années 1879, 1880, 1881 et 1882. De tous ces travaux, le plus décisif fut le *Rapport du Comité des médicaments nouveaux* de la *Société thérapeutique de New-York*, où Andrews Smith déposait en faveur de la valeur médicale du Quebracho.

Dès 1880, l'un de nous, pour la première fois en France, l'essayait sur les malades du service dont il était chargé à l'hopital Laennec et vérifiait quelques-unes de ses propriétés. Puis, les travaux se multiplièrent; tels furent ceux de Stœbel, Burgos (de Buenos-Ayres), Ramon Serret, Gorgas,

Fearn, Maragaliano, Petrone, Lentz (de Berne), Lœbisch et Kiernan.

La plupart proclamaient l'efficacité du Quebracho contre les dyspnées pulmonaires et cardiaques ; d'autres, confirmant les traditions des aborigènes américains, lui reconnaissaient des vertus fébrifuges, antidiarrhéiques et diurétiques. Tous considéraient son emploi comme exempt d'inconvénients, à l'exception de Laquer, qui l'accusait de provoquer la céphalalgie, l'hébétude des sens, le vertige et la salivation.

Ces essais avaient été pratiqués avec l'écorce de Quebracho, avec son extrait ou avec le produit désigné sous le nom d'aspidospermine. Nos recherches ont eu pour objet de vérifier ces affirmations et *surtout d'étudier comparativement chacun des principes actifs de cette écorce*, ce qui avant nos travaux n'avait pas encore été fait.

Nos premières recherches ont été entreprises dès l'année 1883 dans le laboratoire de Médecine des Hautes Études, au Collège de France, dont M. le professeur Brown-Séquard, avec son habituelle libéralité, avait mis les ressources à notre disposition. Nous en avons fait connaître les résultats partiels, soit aux Sociétés de Biologie et de Thérapeutique, soit au Congrès de Blois de l'Association française. Depuis, nous avons repris ces expériences et nous les avons complétées dans notre laboratoire de Recherches thérapeutiques de l'hôpital Bichat.

Enfin, un récent mémoire de MM. Harnach et Hoffmann a confirmé en partie nos premières conclusions, sans les compléter par des faits nouveaux.

I. — Matière médicale du Quebracho.

On désigne sous le nom de *Quebracho* quatre végétaux arborescents de familles différentes, mais tous de la flore tropicale. Si ce nom vulgaire leur est commun, il n'en est pas de même des propriétés de leur écorce et de leur bois. Ainsi, les échantillons que Penzoldt étudiait venaient de Pilciao où Schidenhanz les avait récoltés; ils différaient de ceux que

Primke reçut plus tard de M. Hieronymus (de Cordova). La provenance différente des échantillons est une des causes de la diversité des résultats obtenus par les chimistes et les thérapeutes.

Les caractères botaniques du Quebracho ont été décrits dans la thèse de M. Stœbel et dans le livre de Lœbisch (d'Inspruk); il est inutile d'y insister. Rappelons seulement que quatre espèces fournissent les écorces désignées sous ce nom : l'*Aspidosperma Quebracho* ou *Quebracho blanco*, de la famille des Apocynées, dont le bois par sa dureté a mérité le nom de *brise-hache* ou Quebracho, et dont l'écorce fournit les principes actifs dont il est ici question; le *Lexopterigium Lorenzii* ou *Quebracho colorado* de la famille des Thérébintacées, dont l'écorce est riche en tannin et vraisemblablement utilisable dans l'industrie; l'*Iodina rhumbifolia* ou *Quebracho flogo*, de la famille des Ilicinées; enfin le *Macharium fœtide* ou *Quebracho tipa* de la famille des Légumineuses. Ces deux derniers genres sont peu connus et vraisemblablement dépourvus de vertus médicinales.

Les meilleures écorces viennent de Pilciao, et, parmi elles, les plus actives sont récoltées sur les petites branches. Celles du tronc sont, à l'instar des écorces du quinquina, moins riches en principes actifs.

Ces principes actifs sont : l'*aspidospermine*, que Fraude reconnut le premier et que Wurtzbourg considérait comme identique à la paytine; la *quebrachine*, l'*aspidospermatine*, l'*hypoquébrachine*, l'*aspidosamine* et la *quebrachamine*, que Hesse, Primke, Fronmuller, Vulpius, Taret et d'autres chimistes isolèrent (1). La québrachamine est moins constante que les autres; c'est donc aux quatre premiers de ces corps que le Quebracho emprunte ses propriétés.

L'*aspidospermine* pure ($C^{22}H^{30}Az^2O^2$) cristallise en prismes déliés ou en fines aiguilles, se dissout en toutes proportions

(1) Voir les années 1880-1881 du *Journal de pharmacie et de chimie* de l'*Union pharmaceutique*, du *Journal de pharmacie d'Alsace-Lorraine*; et 1881-1882 du *Bulletin de la Société chimique de Paris*; 1880 des *Liebih's Ann.*, et de la *Pharmaceut. Zeitung*, etc., etc.

dans l'alcool, la benzine et le chloroforme et plus faiblement dans l'éther. L'eau la dissout dans la proportion de 1 à 6,000 et l'alcool, dans la proportion de 1 à 5. Elle est levogyre et possède un pouvoir rotatoire de αs—62. Avec les acides elle fournit des sels amorphes : sulfate, citrate, acétate, chlorhydrate, solubles dans l'eau et l'alcool, décomposables par l'éther et le chloroforme et se conservant seulement par l'addition au radical acide d'un sel basique.

Avec l'acide perchlorique, ses solutions se colorent en rouge, et cette réaction est assez sensible pour déceler dans un liquide 1/300e de grain de l'alcaloïde.

La *quebrachine* ($C^{21}H^{26}Az^2O^2$) cristallise en aiguilles déliées, jaunissant à l'air, se dissolvant dans l'eau, l'alcool et le chloroforme bouillant, et déviant à droite le plan de polarisation. Ses sels sont incristallisables et peu solubles, à l'exception du lactate de quebrachine. Additionnées d'un cristal de bichromate de potasse ou de quelques gouttes du réactif de Frœder, ces solutions de quebrachine se colorent en bleu ou en violet.

L'*aspidospermatine* ($C^{22}H^{23}Az^2O^2$) est très soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, et donne avec les acides des sels amorphes dont l'un, le lactate, est assez soluble.

L'*hypoquebrachine* a des analogies de constitution moléculaire avec la quebrachine. Combinée aux acides, elle forme des sels dont le sulfate est le plus soluble.

Le Quebracho contient encore des traces d'autres principes de nature mal déterminée : tel est le *quebrachol* ($C^{20}H^{34}O$) dont les solutions dévient à gauche le plan de polarisation et qui, d'après Hesse, est analogue aux alcools.

La substance qu'on trouve dans le commerce sous le nom d'aspidospermine est un mélange de ces principes immédiats auxquels la teinture et l'extrait officinal des écorces de Quebracho empruntent leurs propriétés. Poussière blanc-jaunâtre, ce mélange est riche en matières colorantes et extractives, se dissout seulement dans les liquides acidulés, possède une composition chimique mal définie et néanmoins, jusqu'ici, est seul usité en pharmacie.

II. — Action physiologique et propriétés toxiques des principes du Quebracho.

Nous avons examiné trois groupes de substances dérivées de l'Aspidosperma Quebracho :

1° Le *chlorhydrate d'aspidospermine*, le *lactate de quebrachine*, le *sulfate d'hypoquebrachine*, le *lactate d'aspidospermatine;*

2° Les *produits résiduaires de la préparation de l'aspidospermine*, mélange des principes précédents, à l'exception de l'aspidospermine, avec le tannin, l'extractif et le quebrachol ;

3° La *solution acidifiée d'aspidospermine du commerce.*

Ces différentes substances chimiquement pures ont été obligeamment préparées, à notre intention, par M. Tanret, dont l'habileté comme chimiste est si bien connue.

Le manuel opératoire a consisté dans l'injection sous-cutanée de ces solutions, l'enregistrement des mouvements respiratoires avec le polygraphe et le pneumographe à tambours, suivant le dispositif que l'un de nous avait adopté dans des travaux antérieurs (1), l'examen spectroscopique du sang avec l'ingénieuse instrumentation de M. Hénocque; l'étude de la température rectale, la pesée des animaux et enfin l'autopsie au moment de la mort. L'amplitude des courbes respiratoires était évaluée sur la ligne verticale abaissée du sommet de la courbe sur le plan horizontal passant par le pied des ondulations, et le dénombrement des respirations en comptant le nombre des ondulations contenues sur une longueur de tracé équivalant à la durée d'une minute.

1° *Action physiologique et propriétés toxiques de l'aspidospermine pure.*

En 1880, Penzoldt administre l'aspidospermine à deux

(1) Eloy et Hénocque, Recherches sur les fonctions du nerf phrénique et du diaphragme (*Société de biol.*, juillet et août 1882; *Dict. encyclop. des sc. méd.*, art. Diaphragme, 1883, t. XXIX, 1re série).

lapins et à la dose de 6 centigrammes. Huit minutes après, il note l'affaiblissement de la motilité et des modifications respiratoires : deux minutes plus tard, une nouvelle injection de 12 centigrammes provoque de la paralysie musculaire et des accès tétaniformes, une gêne croissante de respiration et la mort.

Guttman reconnut que le mécanisme de la mort est autre pour les animaux à sang froid que pour ceux à sang chaud. Chez les premiers, dit-il, la paralysie des muscles respiratoires est primitive et l'aspidospermine agit sur le nœud vital. Chez les seconds, l'action se localise sur le cœur. Il note encore le ralentissement du pouls et un abaissement thermique de 1 à 3 degrés. Seul le pneumogastrique conservait sa puissance sur le cœur. Fearn alla plus loin et déclara que l'aspidospermine tonifie « spécialement les branches cardiaques et pulmonaires de ce nerf ». Voilà une hypothèse qui, sans doute, mériterait démonstration.

Avec 2 centigrammes, M. Stœbel paralysa et tua une grenouille en quinze minutes. Avec 1 centigramme, les mêmes phénomènes se produisent chez la souris. Par la voie buccale, 5 centigrammes provoquèrent chez le chien, en quelques minutes, des convulsions, de la paralysie du train postérieur et le tumulte du cœur, tous accidents qui durèrent une heure et demie et furent suivis du retour de l'animal à l'état normal. La mort survint après sept heures, en administrant des doses répétées. A l'autopsie, il trouvait des taches ecchymotiques sur les poumons et une coloration rouge groseille de sang. M. Stœbel a constaté ce phénomène sans en donner l'interprétation. Vingt centigrammes d'aspidospermine tuaient le pigeon en vingt minutes, après production de phénomènes de paralysie.

M. Petrone a observé des modifications de sensibilité réflexe, la mydriase, la congestion du pavillon de l'oreille du lapin, la diminution de l'activité circulatoire et respiratoire, l'affaiblissement de la motilité et des troubles thermiques.

Voici les phénomènes dont nous avons été témoins chez les lapins et les chiens, au moyen d'une solution exactement titrée aux deux centièmes :

a) Action sur la motilité volontaire. — Aux doses de 8 à 15 centigrammes, successivement administrées, l'aspidospermine produit des convulsions des membres postérieurs se généralisant ensuite, des tremblements musculaires, et quand l'élimination ne s'établit pas, de la paralysie. Chez le chien, après des doses physiologiques, nous avons constaté l'affaiblissement temporaire de la motilité, puis le retour de sa puissance, après deux ou trois heures.

Jamais nous n'avons constaté la mydriase, ni les troubles pupillaires signalés par quelques expérimentateurs.

b) Action sur la sensibilité. — Dans aucun cas la sensibilité périphérique n'a été altérée. Toutefois, chez le lapin, nous avons constaté l'augmentation de l'excitabilité électrique du nerf phrénique. Ce nerf était dynamogénié et son excitabilité représentée par le chiffre 49 de l'échelle de l'appareil électrique à chariot.

c) Action sur la circulation. — Sous son influence, la fréquence des pulsations cardiaques est devenue moindre : De 156 leur nombre est descendu à 126. En même temps, on notait une coloration rouge intense et la turgescence des vaisseaux du pavillon de l'oreille du lapin.

d) Action sur la respiration. — La première modification respiratoire que produit l'aspidospermine consiste dans l'amplification des mouvements respiratoires : elle est dans le rapport de 1 à 5 en moyenne chez le lapin et chez le chien ; et cette amplification ne s'accompagne pas d'une augmentation numérique de ces respirations. Elle débute chez le lapin cinq à huit minutes après l'injection, et chez le chien quinze minutes plus tard. Par conséquent, pendant les premiers instants qui suivent l'administration de l'aspidospermine, *les mouvements respiratoires augmentent en amplitude et non pas en nombre ; la respiration devient plus haute sans être plus fréquente.*

Quelques minutes après, son rythme change : les mouvements se multiplient dans la proportion de 11 à 12 (lapin) ou de 10 à 11 (chien). *Cette augmentation de fréquence se manifeste environ un quart d'heure après l'administration de l'aspidospermine, persiste pendant assez longtemps et n'est*

pas transitoire comme l'augmentation de l'amplitude. C'est qu'alors la dose physiologique a été atteinte.

Si cette dose est franchie et si l'élimination de la substance active est insuffisante ou nulle, on observe l'arythmie des mouvements respiratoires et la diminution de leur étendue, phénomène qui s'accentue jusqu'à la mort.

Les modifications respiratoires produites par l'aspidospermine sont donc de deux sortes : les unes, premières en date, correspondent à l'amplification et à la multiplication des mouvements respiratoires ; les autres, plus tardives, sont des phénomènes d'intoxication. Celles-là appartiennent à la phase physiologique, et celles-ci à la phase toxique de l'expérience. En un mot, l'aspidospermine modifie la respiration dans son étendue et dans sa fréquence ; seulement, la multiplication des mouvements respiratoires est en raison inverse de leur amplification, et réciproquement.

Ce n'est pas tout : en prenant simultanément et parallèlement les tracés graphiques de la respiration costale et de la respiration abdominale, on remarque qu'au moment où il existe une amplification des mouvements de la paroi thoracique, le tracé de la respiration abdominale accuse peu de changements. Plus tard, quand le nombre des respirations costales augmente dans la proportion de 1 à 2, celui des respirations abdominales augmente seulement dans celle de 1 à 5. Ces chiffres démontrent que l'aspidospermine modifie surtout la respiration costale.

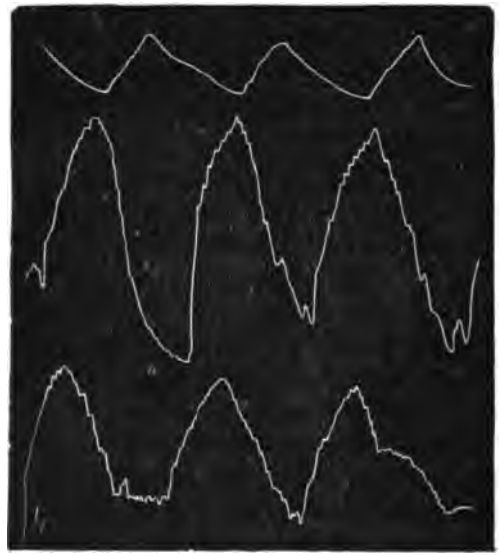
L'aspidospermine modifie donc les mouvements respiratoires, *d'abord et passagèrement en amplitude, plus tard et durablement en fréquence.*

e) *Action sur la température.* — L'abaissement de la température rectale est constant sous l'influence de cette substance, et paraît en rapport à la fois avec l'activité de l'élimination et avec la dose introduite dans l'organisme. Sur le lapin, une dose de 75 milligrammes par kilogramme du poids vivant provoquait un abaissement de 3 degrés dans l'espace de quarante-neuf minutes, tandis qu'une dose de 20 milligrammes amenait le même phénomène dans l'espace de soixante-sept minutes. Pour juger de la valeur antithermique

de l'aspidospermine, il faut donc tenir compte à la fois de la dose employée et de l'activité d'élimination.

Tracés pneumographiques sous l'influence du chlorhydrate d'aspidospermine.

Tracé n° 1. — Sur la respiration du chien (avant l'expérience).
Tracé n° 2. — Quinze minutes après l'injection de 5 centigrammes de *chlorhydrate d'aspidospermine.*
Tracé n° 3. — Quarante et une minutes après deux autres injections de 25 milligrammes de *chlorhydrate d'aspidospermine* (l'animal éliminant l'aspidospermine par les glandes salivaires et l'intestin).



Tracé n° 4. — Sur la respiration du lapin (avant l'expérience).
Tracé n° 5. — Vingt minutes après une injection de 4 milligrammes du sel.

En représentant cet abaissement thermique en fonction du temps, on voit qu'il va en croissant; mais cet accroissement est d'autant plus lent que l'élimination est plus rapide. Les tracés

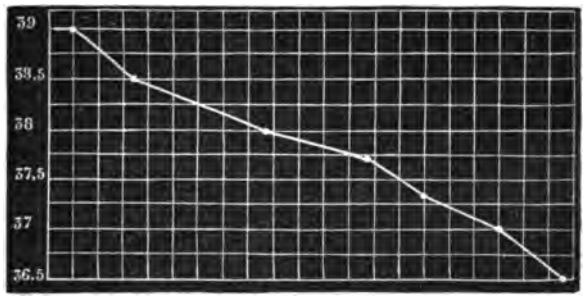
graphiques montrent encore que sa marche successive, pendant chaque unité de temps, correspond à la progression nu-

Tracé pneumographique n° 6. — Avant l'expérience.
Tracé n° 7. — Vingt-deux minutes après l'injection sous-cutanée de 10 centigrammes de substance active.
Tracé n° 8. — Quarante-cinq minutes après l'injection sous-cutanée et 8 minutes avant la mort.

mérique 1/2, 1, 1 1/2. *Elle possède donc des propriétés antithermiques puissantes :* car nous avons pu, dans l'espace de quarante-neuf minutes, faire tomber la colonne thermométrique de 39 à 36°,5 chez le lapin.

Action du chlorhydrate d'aspidospermine sur la température rectale.

Tracé n° 9. — Chute de 2°,5 chez un lapin, quarante-neuf minutes après l'injection sous-cutanée de 1 centigramme de *chlorhydrate d'aspidospermine.*



f) *Action sur le sang.* — Dans la grande majorité de nos expériences, nous avons remarqué *la coloration rouge vermeil du sang veineux*, soit en l'observant sur des plaies faites pendant la vie, soit en pratiquant l'ouverture du corps

au moment de la mort. Aussi nette sur les vaisseaux périphériques que sur les grosses veines viscérales, cette coloration est comparable à celle du sang des animaux après des applications de chloral sur la peau, telles que M. Brown-Séquard les pratique, ou à l'action de l'acide prussique pur. Ce phénomène résulterait donc d'un arrêt des échanges; et l'aspidospermine à doses graduées et modérées ne tuerait pas par l'asphyxie, mais bien par un ralentissement excessif de ces échanges.

A doses massives, il en est autrement, et la mort survient hâtivement par asphyxie: le sang présente une coloration noire, la température n'est pas abaissée, ou bien même s'élève d'un degré et même au delà.

g) *Action sur les sécrétions.* — La salivation et la défécation chez le chien, l'urination chez le lapin, augmentent en raison inverse de l'abaissement thermique et des modifications des mouvements respiratoires. Quand la dose est modérée ou successive, les phénomènes d'hypersécrétion débutent entre la vingt-cinquième et la cinquantième minute chez le chien, et persistent pendant deux heures environ. Avec des doses massives, la mort survient rapidement, par conséquent, avant l'établissement de l'élimination.

2° *Action physiologique et propriétés toxiques du lactate de quebrachine.*

Avant nos recherches, on avait peu étudié cette substance; néanmoins on lui attribuait, sans justifier cette opinion, une activité supérieure aux autres principes du quebracho. Stœbel produisit en dix minutes la mort d'une grenouille à laquelle il en administrait 1 centigramme. Un lapin auquel il en injectait 23 centigrammes « détendait ses membres, « a-t-il écrit, comme des ressorts, et ne tardait pas à mourir « au milieu de convulsions fortes et brèves ». M. Burgos compare cette action à celle du cuivre.

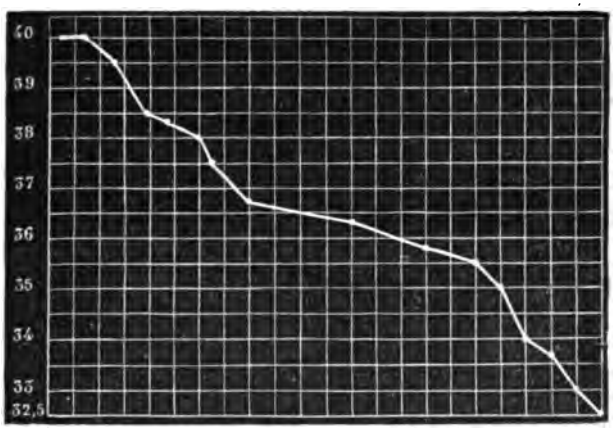
D'autre part, M. Maragliano identifie ces propriétés avec celles de l'aspidospermine et lui attribue le pouvoir de diminuer le nombre des mouvements cardiaques dans l'espace de

cinq minutes. Ces expériences peu nombreuses tendent à établir la toxicité de cette substance, mais ne donnent pas son signalement physiologique.

Nos recherches ont été pratiquées avec la solution aux centièmes de lactate de quebrachine sur des cobayes et des lapins. Elles nous permettent de formuler les conclusions suivantes :

a) *Action sur la motilité.* — Cinq à dix minutes après l'injection sous-cutanée, on observe des convulsions violentes; bientôt elles font place à une paralysie des membres postérieurs se généralisant ensuite. En outre, phénomène presque constant, le timbre de la voix du cobaye devient rauque, et plus tard, l'animal est aphone.

Tracé n° 10. — Chute thermique de 7 degrés, cent minutes après une injection de 1 centigramme de *lactate de quebrachine* (cobaye du poids de 360 grammes).



b) L'*excitabilité réflexe est accrue* et les excitations modérées provoquent à distance des contractions musculaires violentes. La sensibilité ne paraît pas altérée.

c) Les *modifications de la température* sont considérables. Cinq minutes après une première injection, la température des cobayes diminuait, et quand les doses étaient faibles et réfractées, la colonne thermométrique descendait de 5 et 7 degrés dans l'espace de quatre-vingt-dix à cent minutes. On no-

tait alors l'augmentation quantitative des urines. A doses très élevées et manifestement toxiques, l'asphyxie et la mort survenaient rapidement.

d) *La respiration* ne subit pas de modifications comparables à celles que provoque l'aspidospermine. A doses physiologiques, le lapin conserve le rythme et l'amplitude de ses mouvements respiratoires.

e) *Action sur le sang.* — La coloration du sang est plus variable ; et, en groupant les observations, on notait qu'elle est noire, quand les animaux succombent à l'asphyxie par paralysie des muscles respirateurs, et rouge dans les cas où l'abaissement thermique a été le plus considérable.

f) *Les secrétions* ont été accrues, chaque fois que l'expérience se prolongeait suffisamment. Cette augmentation de la diurèse des lapins et des cobayes et l'humidification de la cavité buccale témoignent de l'élimination de la quebrachine par les glandes buccales et par les reins. Elle a été en rapport direct avec l'abaissement de la température rectale.

A poids égal et dans les mêmes conditions expérimentales, la quebrachine est plus active et plus toxique que l'aspidospermine ; elle possède une action antithermique plus grande, mais ne modifie pas le rythme des mouvements respiratoires (1).

3° *Action physiologique et propriétés toxiques du sulfate d'hypoquebrachine.*

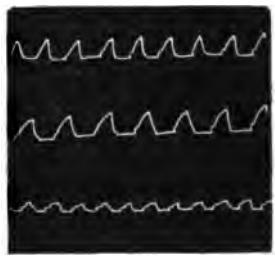
Nos prédécesseurs dans l'étude physiologique de l'écorce de quebracho sont muets sur les propriétés de ce principe : nos recherches ont donc vraisemblablement l'avantage de la priorité. Elles ont été entreprises sur des lapins et des cobayes avec la solution de sulfate d'hypoquebrachine aux deux centièmes.

(1) La quebrachine étant très peu soluble dans l'eau, on peut, en raison de son pouvoir toxique assez considérable et de son action peu accusée sur la respiration, l'extraire facilement de l'aspidospermine du commerce qui renferme tous les alcaloïdes. De cette façon, cette aspidospermine peut être employée très utilement et *sans danger* dans la thérapeutique.

a) *Action sur la motilité.* — A doses élevées, cette substance diminue la motilité, et engourdit les animaux. A doses moindres, elle provoque des convulsions alternativement toniques et cloniques.

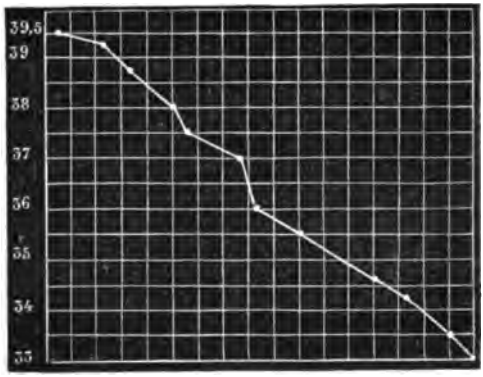
Action du sulfate d'hypoquebrachine sur la respiration du lapin.

Tracé pneumographique n° 11. — Avant l'expérience.
Tracé n° 12. — Quarante minutes après l'injection sous-cutanée de 1 centigramme de ce sel.
Tracé n° 13. — Quatre-vingt-dix-huit minutes après la première injection, et quarante-huit minutes après une deuxième injection.



b) Elle ne modifie ni la *sensibilité* ni la *circulation.*

Tracé n° 14. — Chute thermique de 6°,5 en quatre-vingt-cinq minutes après l'injection de 5 milligrammes de *sulfate d'hypoquebrachine* (cobaye du poids de 800 grammes).



c) Comme le montrent les tracés physiques des mouvements respiratoires des lapins, elle augmente l'amplitude de

ces mouvements respiratoires dans les premiers moments qui suivent son administration. Plus tard, mais moins nettement que l'aspidospermine, elle diminue cette amplitude et augmente la fréquence des mouvements respiratoires.

d) *Abaissement thermique.* — En administrant l'hypoquebrachine à doses petites et répétées, l'abaissement thermique a été de six degrés et demi chez le cobaye en 85 minutes.

e) *La coloration du sang* devient rouge vermeil, quand les doses sont peu élevées et l'abaissement thermique intense ; elle est noire, quand l'animal succombe à l'asphyxie après de hautes doses et la paralysie des muscles respirateurs.

f) Les *sécrétions* des cobayes n'ont pas été modifiées ; les lapins avaient de la diarrhée et de l'augmentation de la diurèse.

g) L'*absorption* de l'hypoquebrachine est plus rapide que celle de l'aspidospermine et de la quebrachine. Les phénomènes débutent, en effet, quatre ou cinq minutes après l'injection hypodermique.

L'hypoquebrachine est donc moins respiratoire ; mais aussi antithermique que l'aspidospermine.

4° *Action physiologique et propriétés toxiques de l'aspidospermatine.*

L'histoire physiologique de cette substance se borne à une note que nous communiquions, en juillet 1883, à la Société de biologie, au moment même de nos premières recherches.

Nous avons employé la solution aqueuse de lactate d'aspidospermatine sur les cobayes et les lapins.

a) Sous son influence, la *motilité* s'altère, et on observe des convulsions, si la dose est toxique, et de la paresse musculaire des extrémités, si la dose est moins considérable.

b) La *sensibilité* est conservée.

c) La *circulation* est modifiée, et, chez le cobaye, nous avons noté l'accélération des battements du cœur.

d) La *respiration* conserve son rythme chez les cobayes. Par contre, dans une expérience sur le lapin, nous avons

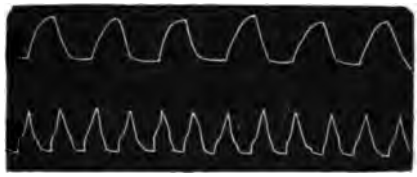
noté la diminution de l'amplitude de ses mouvements, compensée d'ailleurs par l'accroissement de leur fréquence.

Action du chlorhydrate d'aspidospermatine sur la respiration du lapin.

Tracé n° 15. — Avant l'expérience.
Tracé n° 16. — Trente minutes après l'injection de 20 milligrammes du sel.

Tracé n° 15.

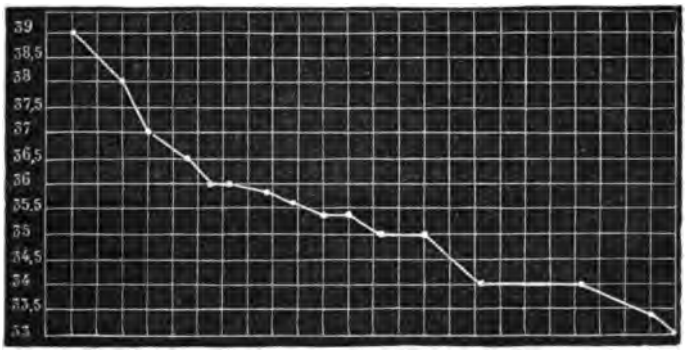
Tracé n° 16.



e) La *température* s'abaisse quand l'aspidospermatine est administrée à doses successives. Cet abaissement varie de 3 à 6 degrés dans un espace de temps de dix-neuf à vingt minutes, de sorte qu'en fonction du temps et des doses, il est représenté par les chiffres 1, 1.5; 2 et 2.5. On doit donc regarder l'aspidospermatine comme un puissant antithermique.

Action de l'aspidospermatine sur la température.

Tracé n° 17. — Chute thermique de 6 degrés en 19 minutes, après l'injection de 25 milligrammes de *lactate d'aspidospermatine* (lapin du poids de 1,800 grammes).



f) Son *action sur le sang* se traduit par des changements de coloration analogues à ceux que produit l'aspidospermine. Le sang veineux devient rouge, mais seulement dans les cas d'un abaissement thermique graduel.

g) Les *secrétions intestinales et urinaires* augmentent, et alors on remarque le retard des phénomènes toxiques. L'intestin et le rein sont donc les voies d'élimination de cette substance.

h) Le début de tous ces phénomènes a lieu trois à cinq minutes après l'injection sous-cutanée : il est plus tardif et ne se manifeste qu'entre la seizième et la vingtième minute quand il existe de la diarrhée et une hypersécrétion intestinale.

Par ses propriétés antithermiques, l'aspidospermatine égale et même surpasse les autres principes immédiats de l'écorce de quebracho.

5° *Action physiologique et propriétés toxiques des produits résiduaires de l'extraction de l'aspidospermine et de la quebrachine.*

Nos essais ont été entrepris avec la solution acidulée de produits résiduaires de l'extraction de l'aspidospermine et de la quebrachine. Ces produits renferment en quantité l'aspidospermatine et l'hypoquebrachine, et en plus grande abondance encore des matières amères et colorantes, et vraisemblablement d'autres substances actives.

a) Cinq minutes après cette administration, cette solution aux deux centièmes produit des *troubles de motilité*. Ils consistent d'abord dans la paralysie des extrémités, débutant par les derniers segments des membres, puis dans des convulsions toniques nettement caractérisées et manifestement distinctes des mouvements spasmodiques immédiatement antérieurs à la mort.

b) La *sensibilité est toujours diminuée*, parfois même abolie. L'excitabilité galvanique du nerf phrénique est amoindrie et, dans quelques cas, nulle, comme nous avons pu nous en assurer au moment de l'ouverture du thorax et en l'éprouvant à l'aide de l'appareil à chariot.

D'autre part, l'excitabilité réflexe est modifiée, et nous en trouvons la preuve dans la diminution et même l'absence de tout mouvement péristaltique, quand les autopsies étaient

faites au moment de la mort ou pendant les instants qui la précédaient.

c) La *circulation n'a pas été modifiée.* Il en est de même de la *respiration :* les troubles que cette fonction présentait n'étaient autres que ceux de l'asphyxie ;

d) La *coloration du sang* était noire et en rapport avec ce dernier phénomène.

e) La *température* n'était pas abaissée, et même souvent la colonne thermométrique s'élevait au-dessus de la normale de l'animal mis en observation.

f) Les *sécrétions* sont augmentées, et cette augmentation se traduit par de la diarrhée et une diurèse plus considérable qu'avec les principes précédemment expérimentés.

g) Enfin, l'action de cette substance est rapide et suit de quelques minutes (3 ou 4) son injection sous la peau.

Les produits résiduaires de l'extraction des principes actifs de l'écorce de quebracho ont donc une grande activité physiologique et une puissance toxique considérable. A ce point de vue, il serait désirable que l'analyse chimique en fût poursuivie et permît de constater parmi eux le ou les principes auxquels elle emprunte son activité.

6° *Action physiologique et propriétés toxiques de l'aspidospermine du commerce.*

Ce produit, obtenu de l'écorce du quebracho blanco, à l'aspect d'une poudre jaunâtre, est constitué par le mélange des principes immédiats que nous venons d'étudier. Sa composition et sa richesse sont variables. Néanmoins, la connaissance de ses propriétés est importante, puisque cette substance entre presque seule dans les préparations à base de quebracho. Nous en avons fait usage sous la forme de solutions aux deux centièmes, acidulées par l'acide sulfurique.

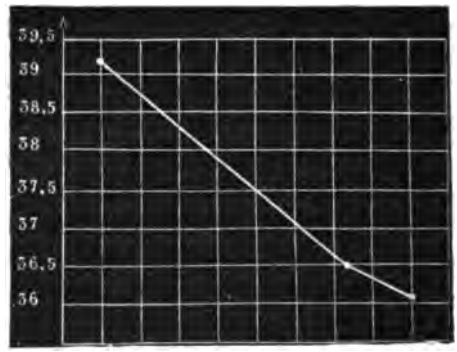
a) Elle agit sur la *motilité*; car, à faibles doses, elle paralyse les mouvements des membres du chien, et à doses élevées, elle provoque des convulsions chez les cobayes. Finalement, elle les tue par paralysie des muscles qui servent à la respiration.

De plus, on note l'aphonie de ces animaux, aphonie conséquente à la paralysie des muscles phonateurs.

b) Elle n'altère pas la *sensibilité* et modifie la *respiration* et la *circulation* plus faiblement que l'aspidospermine.

c) Sa puissance *antithermique* est inférieure à celle de ces principes; néanmoins elle abaisse la *température rectale* de 2 à 3° dans l'espace de trente à quarante minutes.

Tracé n° 18. — Chute thermique de 3°,2 en quarante minutes après l'injection de 1 centigramme de la solution acide de *l'aspidospermine du commerce* (cobaye du poids de 200 grammes).



d) Sous son influence, on constate aussi la *coloration rosée* du sang veineux, excepté dans les cas où la dose était immédiatement toxique et où la mort se produisait par asphyxie.

e) Cette aspidospermine augmente l'urination, détermine la diarrhée chez le lapin et le cobaye, et provoque une abondante salivation chez le chien, cinq à dix minutes après l'administration de la première dose. Cette *augmentation des sécrétions* est en rapport avec le degré de tolérance pour cette substance.

f) Ces phénomènes se manifestent huit à dix minutes après l'injection sous-cutanée de ses solutions.

Conclusions générales.

L'écorce du quebracho blanco fournit donc des substances actives, dont à l'heure actuelle quatre méritent surtout l'attention. Différentes de formule chimique, elles sont loin d'être

identiques par leurs propriétés physiologiques et leur puissance toxique.

En résumé, nos recherches conduisent aux résultats suivants : les uns, inédits avant notre travail et qui ont été déjà communiqués en partie, soit aux *Sociétés de biologie* et *de thérapeutique* en 1883, soit au *Congrès de l'association française*, en 1884 ; les autres confirmatifs des faits signalés par d'autres observateurs.

1° Les *principes actifs du quebracho modifient peu la sensibilité générale* des mammifères (cobaye, lapin, chien). La quebrachine, l'hypoquebrachine, l'aspidospermine et l'aspidospermatine pures, n'altèrent pas cette fonction ; mais les produits résiduaires de leur extraction paraissent la diminuer.

2° Dans quelques expériences, on constate l'*augmentation de l'excitabilité galvanique* du nerf phrénique après l'administration de l'aspidospermine et de la quebrachine ;

3° La *motilité est diversement affectée*. A doses élevées, l'aspidospermine provoque des convulsions ; à doses faibles, des tremblements ; à doses massives, la paralysie rapide. Un des phénomènes les plus remarquables consiste dans l'enrouement des animaux mis en observation et leur aphonie, surtout chez les cobayes. On peut attribuer ce phénomène à la paralysie des muscles tenseurs des cordes vocales.

La quebrachine produit plus rapidement et plus manifestement la paralysie musculaire. L'hypoquebrachine et l'aspidospermatine ont une action analogue, mais moins nette que celle de l'aspidospermine.

Les produits résiduaires provoquent la paralysie complète et rapide. Commençant par les extrémités des membres dans les quatre ou cinq premières minutes après l'injection sous-cutanée, cette paralysie s'étend rapidement à leur totalité, et alterne avec des convulsions toniques.

4° La *circulation n'est pas modifiée* ni par les produits résiduaires ni par l'hypoquebrachine et la quebrachine. Par contre, nous avons noté le *ralentissement* des battements cardiaques sous l'influence de l'aspidospermine et son *accélération* après les injections d'aspidospermatine.

5° Il était d'intérêt pratique de reviser les travaux antérieurs au point de vue de l'*action des principes du quebracho sur la respiration*, puisqu'on a préconisé cette écorce contre les dyspnées de diverses natures.

La quebrachine ne change ni le rythme ni l'étendue des mouvements respiratoires. Il en est de même des produits résiduaires et de l'aspidospermatine. L'hypoquebrachine les modifie faiblement. *Ce rôle appartient surtout à l'aspidospermine* : elle accroît d'abord l'amplitude des mouvements respiratoires dans la proportion de 1 à 5 en 8 ou 15 minutes, puis, un moment après, elle en change le rythme en augmentant leur fréquence dans le rapport de 11 à 12 (lapin) ou de 10 à 11 (chien). Cette augmentation persiste pendant deux, trois et même quatre heures : elle n'est donc pas transitoire comme leur amplification.

Ce n'est pas tout : en exagérant la dose, ou en l'absence d'élimination, on provoque l'arythmie et une diminution d'étendue de ces mouvements. En outre, en poursuivant l'analyse expérimentale de ces phénomènes, nous avons constaté : 1° que ces modifications affectaient dans le même sens les mouvements respiratoires du thorax et ceux de l'abdomen, car les tracés graphiques parallèles de ces deux ordres de mouvements montrent que l'amplification des mouvements de la paroi thoracique est déjà apparente au début, c'est-à-dire au moment où les mouvements respiratoires abdominaux ne sont pas encore modifiés; 2° que le nombre des respirations costales croissant comme 2 à 1, celui des respirations ventrales augmente comme 1 à 1,5.

Conséquemment, l'aspidospermine modifie plus énergiquement la fréquence de la respiration costale que la fréquence de la respiration abdominale. C'est donc à bon droit qu'on doit la considérer comme l'agent modificateur des mouvements respiratoires, le plus actif entre tous les principes du quebracho.

6° Tous les principes actifs du quebracho ont le pouvoir de modifier la *température*. Les produits résiduaires l'élèvent; mais cette élévation nous semble rentrer dans la catégorie des phénomènes de l'asphyxie.

L'aspidospermine du commerce l'abaisse de 2 à 3 degrés dans l'espace de trente à quarante minutes; l'aspidospermine pure suivant la progression numérique de 1/2, 1, 1 1/2, etc., en rapport plutôt avec la rapidité de l'élimination qu'avec la dose.

L'aspidospermatine fait descendre de 3 ou 6 degrés la colonne thermométrique en 19 minutes, et suivant la progression 1, 1 1/2, 2 ou 2 1/2. Il en est de même de l'hypoquebrachine.

De toutes ces substances, la plus antithermique est la quebrachine. A doses réfractées, elle abaisse la température de 5 à 7 degrés en dix minutes. Avec l'aspidospermatine elle possède donc un pouvoir antithermique supérieur à celui de tous les autres principes actifs du Quebracho.

7 La *coloration du sang veineux* mérite l'attention. Noire quand l'animal asphyxie sous l'influence des produits résiduaires, elle est rosée ou rouge groseille par l'action de la quebrachine, de l'hypoquebrachine, de l'aspidospermatine et de l'aspidospermine, c'est-à-dire des principes qui abaissent la température. Or, cette coloration est comparable à celle du sang des animaux qui succombent dans l'arrêt des échanges.

Quelle est la nature de cette modification du sang? Les recherches spectroscopiques et hématologiques que nous avons faites avec le précieux concours de M. Hénocque, et d'après son ingénieuse méthode, mettent hors de doute la *diminution quantitative de l'hémoglobine*, mais non pas comme on l'a cru et comme on pourrait nous l'objecter, une altération qualitative de celle-ci ; l'examen comparatif du sang avant l'expérience, et à ses diverses périodes, est démonstratif : *le chiffre de l'hémoglobine reste le même et celle-ci n'est pas réduite.*

De plus, l'examen histologique des globules permet de constater leur intégrité : ils conservent leur forme et leurs réactions aux diverses périodes de l'expérience.

8° Ces substances provoquent l'hypersécrétion du rein, des glandes intestinales et des glandes salivaires. L'hypoquebrachine et l'aspidospermine produisent la diarrhée et la diurèse ; la quebrachine accroît la diurèse ; l'aspidospermine aug-

mente la sécrétion salivaire du chien, l'urination du cobaye et du lapin. Les produits résiduaires ont la même action sur l'activité secrétoire de l'intestin et des reins. Il est manifeste que ces voies sont celles de l'élimination, comme on s'en rend compte en examinant comparativement la marche de la température, les troubles respiratoires et les variations de coloration du sang en fonctions du temps et de l'administration successive des doses de ces principes.

9° Enfin, relativement à leur toxicité, ces produits peuvent tous provoquer la mort. Les plus toxiques sont les produits résiduaires; viennent ensuite la quebrachine, l'hypoquebrachine, l'aspidospermatine et au dernier rang l'aspidospermine.

La mort survient, soit dans l'asphyxie par paralysie des muscles servant à la respiration quand les doses sont élevées, soit plus lentement par l'arrêt des échanges, quand les doses sont physiologiques et l'élimination partielle. On peut donc par l'emploi gradué de ces principes, à l'exception toutefois des produits résiduaires, en obtenir des effets utilisables en thérapeutique.

C'est assez dire que l'écorce de quebracho n'est pas une substance médicamenteuse inerte, et que, si elle ne répond pas toujours à l'enthousiasme excessif de ses premiers patrons, elle mérite aussi mieux que le dédain et l'oubli. Dans le but de terminer ses applications thérapeutiques, nous avons donc institué des recherches nouvelles dont nous comptons faire bientôt connaître les résultats.

Bibliographie. — Nous donnons ci-après la liste des travaux parus à l'étranger jusqu'à ce jour (février 1886), en faisant remarquer que beaucoup d'entre eux sont postérieurs en date à nos premières recherches, mentionnées déjà soit à la *Société de biologie*, soit à la *Société de thérapeutique*, soit dans le *Compte Rendu officiel des travaux de l'École des Hautes-Études,* et qu'ils concernent seulement l'action de l'*aspidospermine du commerce* (substance renfermant tous les principes actifs du quebracho), et non l'action *isolée* et si *différente* de ces divers alcaloïdes : aspidospermine, aspi-

dospermatine, aspidosamine, quebrachine et hypoquebrachine.

FRANTZ PENZOLDT, Quebracho und sein güenstiger, Einflüos auf verschieden Formen von Dyspnœ (*Berl. Klin. Woch*, n° 19, 1879, p. 279). Du même, *eod. loco*, n° 10, 1880, p. 130 et n° 40, p. 563.

BERTHOLD, *Berl. Klin. Woch.* 1879, n° 52, p. 767. — SKODA, *Wien. med. Blat.* 1879, n° 44, p. 996. — KRAUTH, *Mémorab*, 1879. — PRIBRAM, *Prag. med. Woch.* 1879, p. 52 et 502. — PICOT (de Carlsruhe), *Berl. Klin. Woch.* 1879, p. 52. — ROHRER, *Corresp. blat. für Schwieger Aerzte*, 1880, n° 2, oct. 1880, n° 4. — LUTZ, *eod. loco*, 1881, n° 21. — MASINI, *eod. loco*, 1881, n° 17. — GUTTMANN, *Arch. f. experim path. und pharm.* bd. XV, H. 69,881. — FRAUDE, *Berichte d. deut. chem.* bd. XI, 1880. — FRONMULLER, *eod. loco*, p. 15, fasc. I. — POEHL, *Peters. med. Woch.* 1880, n° 5. — PRIMKE, *Pharm. zeit.* 1880, n° 9. — VULPIUS, *eod. loco*, 1880, n° 20. — HESSE, *Liebig's An. d. Chem.* t. CCXXII, p. 243. — CŒSARI, *Arch. med. ital.* t. V et VI; 1882. — BOZZOLO, *Gaz. degli. hospitali*, 1882. — MARIANI Y LARRION, *El dyspnœa y son treatamento por el quebracho aspidosperma, Madrid*, 1882; analysé in *Union médicale*, 1882 et *Arch. med. de Barcelone*, 1883. — BURKHART, *the Lancet*, 1880, janvier, et *Brit. med. Journal*, 1880, t. I, p. 69 et t. II, p. 80. — MILLER, *The thérap. Gaz.* 1882, p. 445 et 373.

STŒBEL. Recherches sur l'écorce de quebracho (*Thèse de Montpellier*, 1882). — EZERNENKI. De la recherche médico-légale du quebracho blanco, etc., etc. (*Thèse de Dorpat*, 1882). — BURGOS, *Med. and Surg. Reporter*, janvier 1883. — GOTTELL, *The thérap. Gaz.* 1883, p. 95. — RAMON-SERRET, *El Siglo medico*, 1883. — SIMON et NEETS, *la Cronica medica*, 1883. — GORGAS, *The N. Y. med. Rec.* 5 mai 1883, p. 503. — FEARN, *The Californian med. Journal*, 1883. — SERRANO SELLES, *Revista med. de Sevilla*, 1883. — MARIGLIANO, *Centralb. f. d. med. Woch.* et *Med. Zeitung*, 1883. — PETRONE, *Sperimentale*, 1883, p. 129. — BAKER, *The thérap. Gaz.* 1883, p. 402. — LENTZ (de Berne), *Thèse inaugurale*, 1881. — REUSS, *Journal de thérap.* 1882. — LŒBISCH, *Die neuren Arzneimittel in ihrer anwesidung und Wirkung*, 1883, p. 254. — KIERNAN, *Gaillard's med. Journal*, 1883.

C. ELOY et H. HUCHARD. Recherches sur le quebracho (*Hôpital Laennec* 1879-1880); *Société de biologie*, juin et juillet 1883; *Société de thérapeutique*, 1883; *Union médicale*, 1883; *Journal de méd. de Paris*, 1881; *Gazette hebd.* 1883. — C. ELOY et H. HUCHARD, *Association française*, Congrès de Blois, 1884.

HARNACK et HOFFMANN. *Fortschritt*, 29 mars 1885.

une incision allant depuis l'écaille occipitale jusqu'au niveau de la partie moyenne de l'arc postérieur de l'atlas ; on écarte les muscles de la nuque sans les léser ; on met à nu la membrane occipito-atloïdienne et on l'incise transversalement pour mettre à nu la dure-mère ; celle-ci est soulevée sur la ligne médiane avec une pincette et incisée vers le côté droit, le long du bord supérieur de l'atlas. L'arachnoïde ayant été lésée, le liquide céphalo-rachidien s'écoule en abondance, dès le commencement de cette incision ; au moment où on l'achève, il se produit une hémorrhagie tellement considérable qu'on est obligé de suspendre l'opération ; en attendant qu'elle se calme, l'animal se réveille ; on l'éthérise de nouveau et lorsqu'il est bien insensible, on fléchit sa tête et l'on éponge la plaie jusqu'à ce que l'on arrive à reconnaître le sillon médian postérieur de la moelle ; on y plonge alors un petit scalpel que l'on conduit de manière à diviser le cordon postérieur et la moitié dorsale du cordon latéral du *côté droit*. Une nouvelle hémorrhagie très considérable survient au moment où l'on retire le scalpel ; lorsqu'elle est apaisée, on nettoie soigneusement la plaie avec des éponges phéniquées ; on place cinq points de suture, et on délie l'animal qui est encore profondément narcotisé et ne bouge pas.

L'oreille droite est manifestement plus injectée et plus chaude que la gauche ; la conjonctive ne paraît pas être plus injectée à droite qu'à gauche ; il y a une légère différence dans le diamètre transverse de la fente pupillaire : la droite est un peu plus étroite ; point de différence appréciable dans la position des globes oculaires. L'animal se remet lentement de la narcose ; il reste étendu et ne remue que la tête, qu'il porte tantôt à droite, tantôt à gauche. On essaye de déplacer en arrière ses extrémités postérieures : la gauche se retire immédiatement, la droite reste étendue ; en comprimant fortement la membrane interdigitale on provoque des deux côtés des signes évidents de douleur ; point d'hyperesthésie du côté opéré, on dirait même que les réactions sont un peu moins énergiques que du côté sain ; il en est de même pour les extrémités antérieures. Les mêmes irritations sont répétées après avoir posé l'animal par terre ; il fait des tentatives de fuite, meut les quatre extrémités et réussit à se déplacer, mais il tombe souvent sur le côté droit, tantôt sur la fesse, tantôt sur l'épaule ; dans ce dernier cas, l'extrémité antérieure droite reste étendue en arrière et en dedans sous le corps ; quand il réussit à faire quelques pas, cette extrémité s'appuye souvent sur la face dorsale des doigts, comme s'il y avait parésie des extenseurs. On met l'animal dans une caisse avec du foin.

Le lendemain, il y a un léger gonflement à l'endroit de la plaie ; une sonde cannelée, introduite inférieurement, amène un peu de liquide hyalin et légèrement rougeâtre, qui continue à suinter par la boutonnière ; état général satisfaisant. Posé par terre, l'animal ne bouge pas, se laisse choir et reste couché ; excité à marcher, il fait quelques pas en courant et tombe sur le côté droit ; au moment où on l'approche du

sol, l'extrémité postérieure droite entre en extension tonique qui se relâche dès qu'il est posé.

Le 7 mai, la plaie est en très bon état ; plus d'écoulement ; l'animal a bu du lait pendant la nuit ; il accepte et mange quelques morceaux de viande.

Le 9, les lèvres de la plaie sont partout réunies ; on enlève les sutures.

Le 11, on l'examine attentivement : au premier moment l'oreille droite est plus chaude que la gauche, mais cette différence se dissipe bientôt ; la fente pupillaire droite est encore un peu plus étroite que la gauche, mais moins que le premier jour. Posé par terre à côté de la caisse, le chat fait à l'instant une tentative d'y rentrer : il se dresse sur ses pattes postérieures et appuie la patte antérieure gauche à la caisse, *mais la patte droite pend inerte le long du corps ;* il hésite, n'ose pas achever l'action commencée et se recouche par terre ; son seul désir étant de rentrer dans la caisse, on ne réussit à le faire marcher qu'en le transportant à l'autre bout de la pièce ; alors il court vers la caisse. Pendant la marche rapide il meut bien les quatre pattes, mais celles du côté droit frôlent le sol de la surface dorsale des doigts, pendant qu'elles sont portées en avant ; ces phénomènes s'accentuent davantage pendant la marche lente qui est en outre incertaine et chancelante ; l'extrémité antérieure droite est souvent portée et posée trop en dedans, de sorte qu'elle croise celle du côté opposé ; l'extrémité postérieure droite est posée tantôt trop en dedans, tantôt trop en dehors ; il arrive de temps en temps que les pattes droites s'appuyent sur leur face dorsale ; quand le chat est assis, la patte antérieure droite se fléchit souvent dans l'articulation radio-carpienne qui fait saillie en avant, les doigts restant posés sur leur face palmaire. Lorsqu'on offre à l'animal un morceau de viande en le tenant assez élevé, il se dresse sur les extrémités postérieures, appuyé sur le sol de toute la longueur du métatarse, puis se soulève sur les pattes et avance le bras gauche pour saisir la viande, *le bras droit reste passif ;* quelquefois on observe dans ce bras une secousse passagère, due apparemment à une contraction des muscles de l'épaule, mais il retombe aussitôt et c'est le bras gauche qui exécute l'acte de la préhension. Le chat réussit à rentrer tout seul dans sa caisse : il se dresse, pose la patte antérieure gauche sur le bord de la caisse et essaye d'y porter la patte antérieure droite, mais celle-ci heurte la caisse à quelques centimètres au-dessous du bord ; en se servant avec énergie et précision de la patte postérieure gauche, il franchit enfin le bord de la caisse ; mais l'extrémité postérieure droite n'exécute qu'imparfaitement les mouvements voulus ; au moment où l'animal pénètre dans la caisse, elle reste en extension complète.

Quelques jours plus tard, ces observations sont répétées : la marche ataxique est beaucoup plus prononcée dans l'extrémité postérieure que

dans l'antérieure ; pendant que le chat boit du lait, on essaye de déplacer en arrière et en dehors, tantôt l'une, tantôt l'autre de ses extrémités antérieures : il les retire immédiatement, *la droite aussi bien que la gauche*, cesse de boire et se retourne pour voir ce qu'on lui fait. Il se porte très bien et devient aimable, vient se frotter à nos jambes, fait le gros dos et remue la queue quand on le caresse, tout à fait comme un chat normal ; de plus, il fait constamment des deux pattes antérieures le mouvement caractéristique de flexion et d'extension alternante des doigts qui est, en langage félin, un signe de bien-être et de satisfaction.

II. — *Symptômes permanents.*

Pendant plus d'un mois l'animal n'est pas examiné systématiquement, afin de permettre aux troubles qui pourraient être passagers de se dissiper complètement.

Vers la fin de juin et au commencement de juillet, les phénomènes sont à peu près les mêmes ; quoique, pendant la marche, il n'y ait plus d'ataxie visible, sauf de temps en temps un léger frôlement des ongles de la patte postérieure droite contre le sol, néanmoins, lorsque l'animal est sur la table, on voit les extrémités droites glisser quelquefois lentement en dehors et en arrière ; on ne réussit que difficilement à les placer sur leur face dorsale et seulement lorsque le chat est tout à fait tranquille ; lorsqu'il est agité ou excité par quelque chose, cela est impossible et il retire tout de suite la patte qu'on déplace ; souvent il fait des efforts pour dégager la patte qu'on tient entre les doigts ; il abandonne beaucoup plus facilement la postérieure que l'antérieure. En le soulevant en l'air au moyen de la main placée sous le thorax et de façon à laisser pendre les quatre extrémités en relâchement complet, on constate que toutes les fois qu'on saisit rapidement et légèrement entre les doigts l'une de ses pattes *gauches*, elles sont immédiatement retirées et tenues un instant en flexion ; presque chaque fois le chat cherche à voir ce qu'on lui fait ; *rien de semblable à droite :* on peut répéter ces essais plusieurs fois de suite, sans que les pattes droites offrent la moindre secousse et sans que l'animal donne le moindre signe de s'en apercevoir. Nous réussissons à le coucher sur la table et pendant que l'un de nous le caresse et le distrait, l'autre applique un petit *morceau de glace* à la plante ou à la paume des pattes *gauches ;* au bout d'un instant, elles sont vivement retirées, le chat se montre très ennuyé et cherche à se relever et à fuir ; tranquillisé de nouveau, *il supporte le contact du morceau de glace avec ses pattes droites sans aucune réaction locale et sans aucun signe général de sensation.* Un autre jour on soulève le chat en l'air et on l'abaisse peu à peu de façon à ce que ses pattes postérieures complètement relachées viennent tantôt l'une, tantôt l'autre, en contact avec de l'eau froide : *la patte droite* ne

bouge pas, s'enfonce dans l'eau froide, même si celle-ci est à 0° et s'y maintient jusqu'à l'articulation tibio-tarsienne, sans que le chat paraisse s'en apercevoir le moins du monde ; la patte *gauche*, au contraire, se retire vivement dès le premier moment de contact avec l'eau, même si celle-ci a 10° ou 12° ; puis elle se relâche peu à peu et vient de nouveau toucher la surface de l'eau, ce qui produit une nouvelle rétraction ; alors le chat la tient obstinément fléchie, devient inquiet et finit par se fâcher. En le remettant par terre après cette expérience, on a observé à plusieurs reprises qu'il secouait rapidement la patte gauche étendue en arrière, comme le font les chats lorsqu'ils se mouillent les pattes et *après avoir ainsi secoué une ou deux fois la patte gauche, il secouait de la même manière la patte droite.* En procédant exactement de la même façon, *mais avec de l'eau tiède*, l'animal tolère, sans réaction et sans résistance, l'immersion *des deux pattes postérieures.* Toutes ces observations ont été répétées un grand nombre de fois au laboratoire en présence de nos collègues E. Bugnion et F. A. Forel ; à l'auditoire, en présence des étudiants et devant la Société vaudoise de médecine ; elles indiquent avec une clarté suffisante que la sensibilité des extrémités droites est affectée, surtout pour l'extrémité postérieure : la sensibilité tactile, ainsi que celle pour le froid est, pour le moins, profondément émoussée.

Quant à la motilité, elle paraît être tout à fait normale ; le chat court, saute comme un chat intact et grimpe dans des endroits difficilement accessibles ; cependant, pour les mouvements intentionnels fins qui doivent être dirigés en détail par la volonté, il garde une préférence très marquée pour l'extrémité antérieure *gauche*, quoiqu'il *puisse* se servir de la droite. En effet, lorsqu'on fait balancer devant lui un morceau de pain ou de viande attaché à une ficelle, il essaye d'abord de l'attraper avec la patte gauche, mais si l'on s'arrange de manière à l'en empêcher, il finit par recourir à la droite ; lorsqu'il réussit à saisir le morceau de la main droite, la préhension est aussi parfaite qu'à gauche. Abandonné à lui-même dans la salle d'observation, il se livre à une toilette prolongée pendant laquelle on constate les faits suivants : il se lèche et se gratte beaucoup plus souvent à gauche qu'à droite, ce qui indique probablement une certaine insensibilité de tout le côté droit ; lorsqu'on lui gratte le cou du côté droit, on observe presque régulièrement des mouvements de grattage exécutés par la patte postérieure droite, ce qui n'a pas lieu à gauche ; il se lèche souvent les pattes gauches et y cherche les puces, tandis qu'à droite, il ne le fait que rarement ; il se nettoie la tête également bien des deux côtés, en se servant alternativement du bras gauche et du bras droit ; ce dernier exécute toute l'action, telle qu'on est habitué à l'observer chez les chats normaux : la main en demi-supination et portée à la bouche, l'animal en lèche à plusieurs reprises le bord interne et la passe ensuite deux ou trois fois sur la tête, de l'occiput à la face ; de temps en temps il se lèche et se mordille la paume de la main droite, aussi bien que celle

de la gauche. Tout cela est observé plusieurs fois pendant plusieurs jours de suite.

Le moment est venu de sacrifier l'animal pour l'étude des dégénérations secondaires ; il se peut que si nous l'avions conservé encore plusieurs semaines ou plusieurs mois, nous aurions constaté une diminution ultérieure des troubles décrits, mais cela ne nous paraît pas probable.

III. — *Irritation cérébrale et autopsie.*

Le 8 juillet, 9 semaines et un jour après l'opération, injection hypodermique de 0 gr,02 de chlorhydrate de morphine ; quelques minutes plus tard, éthérisation, trépanation et mise à nu de la moitié antérieure des deux hémisphères.

Irritation à droite. — 1° Partie inférieure du gyrus sigmoïde, en arrière du sillon crucial : mouvement dans l'extrémité antérieure gauche, rétraction de l'épaule, flexion de l'avant-bras sur le bras.

2° Partie supérieure du gyrus en arrière du sillon : mouvement de rétraction dans l'extrémité postérieure gauche, flexion de la cuisse, de la jambe et du pied.

Irritation à gauche. — 1° Partie inférieure du gyrus en arrière du sillon : secousse indéterminée dans les extrémités *gauches*.

2° Même irritation, même effet, mais bilatéral.

3° Partie moyenne du gyrus, en avant du sillon : le coude droit se porte en arrière et en haut, frémissements dans les muscles de l'avant-bras, rien dans les doigts, léger renversement de la tête en arrière.

4° Un peu plus bas : contraction des muscles de la nuque.

5° *Idem.*

6° Partie supérieure du gyrus derrière le sillon : abduction de la cuisse droite, qui se répète plusieurs fois, et est suivie de quelques mouvements alternants dans les deux extrémités postérieures, quoique l'irritation ait été interrompue dès le premier mouvement.

7° Même irritation : flexion *lente* de la cuisse, de la jambe et du pied droits, suivie de plusieurs secousses après l'interruption de l'irritation.

8° Même irritation : on obtient les mêmes mouvements, mais ils apparaissent plus tard et durent plus longtemps après l'interruption de l'irritation.

9° Électrodes à cheval sur le sillon « post crucial » de Langley : flexion du pied sur la jambe et de la jambe sur la cuisse.

10° *Idem.*

11° *Idem.*

12° Électrodes au niveau de l'angle externe du gyrus, un peu en arrière : aucun mouvement.

13° Même irritation : légère extension de l'extrémité antérieure droite.

14° Électrodes à cheval sur l'extrémité externe du sillon crucial : extension de l'extrémité antérieure droite, et léger renversement de la tête.

15° Même irritation : extension et léger écartement des doigts de la main droite.

Irritation à droite. — 1° Électrodes à cheval sur l'extrémité externe du sillon, enfoncés un peu obliquement en dehors : flexion très forte des doigts de la main gauche.

2° Partie supérieure du gyrus, en arrière du sillon : flexion du pied gauche sur la jambe.

L'animal est saisi de convulsions tétaniformes, au milieu desquelles il expire.

Autopsie.

A l'ouverture du canal rachidien et de la cavité crânienne on constate ce qui suit :

Moelle. — Une couche de tissu cicatriciel résistant adhère à la moitié droite de la face dorsale de la dure-mère, à la hauteur de l'origine apparente de la première paire rachidienne. Le tronc du premier nerf cervical du côté droit paraît être un peu plus grêle que celui du côté gauche. Les ganglions spinaux des mêmes nerfs ne présentent pas de différence de volume.

Après avoir incisé la dure-mère au-dessus et au-dessous du tissu cicatriciel susmentionné, on constate une adhérence cicatricielle des méninges qui s'étend, transversalement, depuis le sillon médian postérieur jusqu'à la portion ascendante du nerf spinal du côté droit, en englobant les racines postérieures et supérieures du premier nerf cervical. Les racines postérieures et inférieures du même nerf se trouvent déjà au-dessous de la cicatrice. L'étendue de l'adhérence cicatricielle des méninges, selon l'axe longitudinal de la moelle, est de 2 millimètres environ. Les méninges sont libres de toute adhérence au niveau de la face ventrale de la moitié droite de la moelle, de même qu'au niveau de sa moitié gauche. Tout le long de la moelle épinière, au-dessous de la cicatrice, les méninges rachidiennes ne présentent rien d'anormal à noter.

La moelle épinière a bonne consistance. La région du faisceau pyramidal du côté droit de la moelle se détache, sur la coupe de cet organe, par sa coloration *blanche laiteuse* qui est très bien accusée dans la région cervicale. Quoique devenant moins apparente, cette coloration anormale de la région du faisceau pyramidal se laisse encore constater dans la région dorsale.

Cerveau. — Inutile de décrire les lésions fraîches des hémisphères

cérébraux produites pendant l'expérience de l'irritation de l'écorce cérébrale.

Les viscères thoraciques, abdominaux, etc., ne présentent rien de bien particulier à noter.

On met la pièce pour la durcir dans le mélange d'Erlicki.

IV. — *Examen histologique.*

Examen de la partie de la moelle qui contient la cicatrice. — Par deux sections transversales faites, l'une à 3 millimètres au-dessus, l'autre à 2 millimètres et demi au-dessous de la cicatrice, on isole un fragment de 7 millimètres de côté, qui est inclus dans le mélange de Gudden et divisé à l'aide du microtome de Schiefferdecker en une série continue de sections transversales. On a fait, somme toute, 90 coupes, tout en ayant conservé une rondelle de 1 millimètre et demi de l'extrémité inférieure du fragment, et en faisant abstraction d'une tranche d'un demi-millimètre environ, qui a été enlevée pour aplanir la surface. En définitive, un morceau de 5 millimètres a fourni 90 préparations ; ce qui fait, en moyenne, $5/90 = 1/18$ millimètre par coupe. La moyenne n'est pas bien mince, mais il faut prendre en considération le fait qu'il était nécessaire d'avoir des coupes entières, sans brèche, et de ne pas en perdre. L'épaisseur des coupes est d'ailleurs variable. Les préparations relativement épaisses se prêtent très bien à l'examen topographique des lésions ; les fines, à l'examen histologique détaillé. Les coupes ont été colorées, soit par le carmin ammoniacal, soit par le carmin boracique ou encore par l'hématoxyline de Weigert ; et conservées dans le baume du Canada. Un certain nombre de coupes non colorées a été conservé dans la glycérine.

L'étendue de la lésion médullaire est à son maximum sur la préparation qui est représentée dans la figure 1 de la planche III.

La coupe colorée par le carmin et montée dans le baume de Canada ne présente aucune brèche artificielle quelconque. Le tissu cicatriciel qui adhère à la moelle et une partie de la dure-mère ont été conservés à dessein, pour ne rien changer aux rapports naturels.

La coupe porte sur la région du premier début de l'entrecroisement des pyramides.

La moitié gauche du bulbe rachidien ne présente aucune altération.

De la moitié droite du bulbe sont *conservés :*

a) *Substance blanche :* le cordon antérieur tout entier, le segment ventral du cordon latéral compris entre les racines antérieures et la portion ascendante du nerf spinal ; les îlots de substance blanche qui traversent la partie externe de la corne grise antérieure ; un petit îlot de substance blanche au niveau de la région la plus interne de la formation réticulée ; le cordon grêle (de Goll) ; la partie ventrale et interne du cordon de Burdach.

b) *Substance grise :* la corne antérieure ; la substance grise médiane avec les commissures et le canal central ; la partie basale de la corne postérieure.

Font complètement défaut, et sont remplacées par des formations pathologiques, les parties suivantes de la substance blanche et de la substance grise :

a) *Substance blanche :* tout le segment du cordon latéral situé en arrière de la portion ascendante du spinal y compris la presque totalité de substance blanche située au niveau de la formation réticulée, la couche de substance blanche qui coiffe la substance gélatineuse (funiculus Rolandi, Schwalbe) ; toute la région dorsale et externe du cordon de Burdach.

b) *Substance grise :* la tête et le cou de la corne postérieure ; le noyau du cordon de Burdach, la substance grise située au niveau de la formation reticulée (*processus reticularis*).

A l'examen histologique de la coupe représentée dans la figure 1 (Pl. V) et des coupes voisines, on constate ce qui suit :

L'arachnoïde et la pie-mère, qui revêtent la face ventrale du cordon antéro-latéral, ne présentent rien de particulier à noter. Dans le voisinage de la portion ascendante du nerf spinal, au contraire, les méninges ne peuvent plus être reconnues séparément. Le nerf spinal (*sp.*) est étranglé par des traînées de tissu conjonctif fasciculé contenant des vaisseaux sanguins, et infiltré de granulations jaune brunâtre de pigment sanguin. Les tubes nerveux sont dissociés ; dans un grand nombre de ces tubes, le cylindre-axe est devenu méconnaissable.

Un peu plus dorsalement encore, se dessinent des faisceaux de tubes nerveux coupés obliquement (*rp.*) ; ce sont les racines postérieures et supérieures de la première paire cervicale, engloblées dans le même tissu conjonctif susmentionné, qui se continue, en outre, sur toute la circonférence dorsale de la moitié droite de la moelle jusqu'au niveau du cordon grêle. Au niveau du sillon médian postérieur, la pie-mère est encore épaissie ; au delà de ce sillon, à gauche, la pie-mère reprend l'épaisseur normale.

En pénétrant dans la profondeur de la moelle, le tissu fibreux de la circonférence devient plus délicat ; il contient un petit nombre de cellules arrondies, fortement granuleuses, des vaisseaux très déliés et de fines granulations brunâtres de pigment sanguin. Les fibres nerveuses font complètement défaut.

Encore plus vers l'intérieur, on constate sur la coupe trois foyers pathologiques (*f*) dont l'un, situé le plus dorsalement, atteint des dimensions assez considérables. Il est de 2 à 2 millimètres et demi de large, bien circonscrit, et revêt sur la coupe la forme d'un cône dont la base arrondie est tournée en dehors. On ne peut pas préciser les parties de la moelle qui se trouvent remplacées par ce foyer, mais il est évident qu'il correspond non seulement à la corne postérieure, mais encore à

une partie du cordon de Burdach, d'une part, et à une partie du cordon latéral, de l'autre. Ledit foyer est rempli de grandes cellules arrondies, en partie agglomérées en amas compacts, en partie plus ou moins dispersées. Entre les éléments cellulaires se trouve une substance amorphe qui paraît transparente, incolore et finement granuleuse sur les préparations examinées dans la glycérine. Selon toute apparence il s'agit d'une substance liquide, de nature albumineuse, qui a été précipitée par les réactifs. Cette substance précipitée agglutine si bien les éléments cellulaires, qu'ils se sont conservés sur place dans les coupes.

Quant aux cellules elles-mêmes, voici leurs caractères histologiques. Ce sont des cellules arrondies, dont le diamètre présente des variations très considérables, de 8 à 32 μ (Pl. VI, *fig.* 7). Examinées dans la glycérine, les cellules les plus petites ressemblent à des globules lymphatiques. Les cellules moyennes et surtout les plus grandes (20 à 32 μ) ne sont pas nettement bordées, sont remplies de granulations réfringentes, et se rapprochent par leur aspect des cellules granulo-graisseuses. Un bon nombre de ces cellules contiennent, en outre, des sphères plus grandes limitées par un double contour, ou présentant une ébauche de stratification plus ou moins prononcée. Sur les préparations traitées par l'hématoxyline, d'après la méthode de Weigert, ces sphères se colorent de la même manière que la myéline des fibres nerveuses; il s'agit, par conséquent, de la substance myéline assimilée par les cellules lymphoïdes. Sur les préparations colorées par le carmin et montées dans le baume du Canada, on reconnaît dans ces cellules un corpuscule nucléiforme d'environ 5 μ de diamètre qui a fixé la matière colorante (Pl. VI, *fig.* 8). Le corps cellulaire, éclairci par l'action combinée de l'essence et du baume, est très transparent, légèrement granuleux, présente une légère teinte rougeâtre et contient une ou plusieurs sphères, transparentes et incolores (1).

Il est à noter qu'on ne découvre dans l'intérieur dudit foyer, ni globules rouges, ni pigment sanguin, mais on constate des corps analogues à ceux qui sont représentés sur la figure 7 (Pl. VI), en *my*; ce sont, sans nul doute, des fragments de la substance myéline coagulés par les réactifs.

Les parois dudit foyer, dépourvu de membrane limitante propre, sont conformées de la manière suivante : la paroi externe et dorsale est formée par un tissu d'apparence à la fois granuleuse et fibrillaire, qui contient des fibrilles très déliées, s'entrecroisant dans toutes les directions, et formant un feutrage dense. L'apparence granuleuse de ce tissu se laisse expliquer d'une manière assez plausible par le fait qu'un cer-

[1] Il est presque superflu d'ajouter que, dans le cas où il s'agit de déterminer l'étendue précise de la lésion médullaire dans une expérience physiologique, on est obligé de renoncer aux dissociations à frais, dans la région intéressée pendant l'opération.

tain nombre de ces fibrilles se présente sur la coupe transversale. Cette trame contient des vaisseaux déliés, remplis de globules rouges, de cellules arrondies, lymphoïdes, en très petit nombre et de petits éléments anguleux (cellules névrogliques ?) Vers l'intérieur les fibrilles de ce tissu pariétal se perdent dans une couche formée par une espèce de détritus granuleux et dans l'intérieur de laquelle sont dispersées quelques grandes cellules identiques à celles qui se trouvent dans l'intérieur même du foyer. Vers l'extérieur, ce tissu se continue sans démarcation aucune avec les couches de tissu conjonctif qui comblent la circonférence dorso-latérale de la coupe. La paroi interne du foyer susdit se comporte un peu différemment. Elle est formée par une couche de névroglie condensée, d'environ 1/10 de millimètre d'épaisseur qui fixe vivement le carmin. Limitée en dedans, vers le foyer, par un bord bien tranché, cette couche envoie en dehors, dans l'intérieur de la substance blanche du cordon de Burdach, des prolongements qui se confondent avec les interstices élargis entre les tubes nerveux. La couche conservée de ce cordon est le siège des altérations suivantes : épaississement des travées de tissu interstitiel entre les tubes ; agrandissement des cellules de la névroglie ; épaississement de la gaine adventice des vaisseaux ; par-ci, par-là des tubes sans cylindre-axe distinct.

Au-dessus et au-dessous du niveau, qui porte sur la coupe réprésentée dans la figure 1, le foyer susdit se circonscrit rapidement et finit par disparaître en se limitant à une petite partie du cordon de Burdach contiguë au cou de la corne postérieure. Somme toute, l'étendue de ce foyer selon l'axe longitudinal de la moelle est de 2 millimètres et demi environ.

Les deux autres foyers, situés plus ventralement par rapport au foyer précédent, sont beaucoup plus petits que ce dernier, mais contiennent les mêmes éléments histologiques.

Nous connaissons maintenant les parties de la moelle qui ont été *totalement* détruites du côté droit, et les produits pathologiques qui les ont remplacées. Restent encore quelques mots à ajouter sur les parties de la moitié droite de la moelle qui n'ont pas été intéressées d'une manière immédiate.

Le segment ventral et interne du cordon de Burdach, quoique conservé, n'est cependant pas dans l'état d'intégrité histologique complète. Les altérations que l'on constate dans la couche interne de ce cordon en contact avec le foyer susdit, ont déjà été mentionnées plus haut. Seule la partie du cordon de Burdach contiguë à la substance grise médiane est exempte de toute altération.

Le cordon de Goll ne présente, dans la région de la cicatrice, qu'une prolifération légère du tissu interstitiel, avec agrandissement des corpuscules de la névroglie, — altérations qui disparaissent rapidement au-dessus de la cicatrice.

Le segment ventral du cordon latéral est sans altération ; il faut seu-

lement noter que la partie saine de ce cordon, ne se démarque pas d'une manière franche de la partie affectée du même cordon; entre les deux il y a une zone intermédiaire, dans laquelle on constate une prolifération très marquée du tissu interstitiel avec disparition partielle des tubes nerveux.

Le cordon antérieur est exempt de toute altération.

La corne antérieure de la substance grise est presque intacte; seule la couche de substance grise qui touche aux foyers susmentionnés est le siège d'une prolifération des éléments de la névroglie; elle contient plus de vaisseaux et fixe plus fortement le carmin que le reste de la corne grise.

Altérations dans le voisinage immédiat de la cicatrice médullaire. — A une distance de 2 1/2 à 3 millimètres au-dessus et au-dessous de la cicatrice médullaire, on constate dans les cordons latéral et postérieur une foule d'altérations variées. Quoique le cordon postérieur ne soit pas exempt de ces altérations, elles se rencontrent surtout dans le cordon latéral. Ce sont :

a) De grands espaces arrondis, ovalaires, allongés, etc., sur la coupe et qui correspondent selon toute apparence à tout un îlot de substance blanche désagrégé (Pl. VI, *fig.* 9, *a-e*). Voici quelques exemples d'étendue transversale des espaces les plus grands qui ont été rencontrés sur les coupes : 120 × 80 μ, 120 × 84 μ, 108 × 92 μ, 108 × 80 μ. Le contenu de ces espaces, tout en n'étant pas identique, se compose de boules de myéline, de fragments de cylindre-axe, ou encore de fragments d'une charpente ramifiée, qui fixe vivement le carmin. Il n'est pas rare de rencontrer dans leur intérieur un précipité granuleux, plus ou moins abondant.

b) Des espaces en moyenne considérablement plus petits que les précédents, de 27,5 μ à 57,5 μ de diamètre transversal, bien circonscrits, et contenant des cylindres-axes fortement tuméfiés; comme on le rencontre dans la myélite (Pl. VI, *fig.* 9, *h. p.*). Les plus gros de ces cylindres-axes constatés sur les coupes sont de 37,5 μ de diamètre. Leur aspect présente des variations considérables qui méritent d'être étudiées de plus près : tantôt ils sont tuméfiés, à contours nets, rigides, d'aspect luisant, d'une teinte jaunâtre tirant sur le vert, lorsqu'ils sont examinés dans la glycérine, et fixant d'une manière intense le carmin (*h, i*); tantôt ils sont très fortement tuméfiés, mais se distinguent des précédents par leur apparence moins rigide; ils se colorent aussi d'une manière moins intense par le carmin (k). D'autres fois il s'agit de cylindres-axes tuméfiés qui fixent médiocrement le carmin et sont manifestement granuleux (*l*, *m*, *n*). Enfin on constate des cylindres-axes qui se présentent sur la coupe sous forme de masses transparentes uniformément granuleuses, hyalines, à contours à peine appréciables; ils ne se colorent presque pas du tout par le carmin (*o*, *p*).

c) Un bon nombre d'espaces contient une ou plusieurs cellules qui

ressemblent par leur aspect aux cellules granulograisseuses (PL. VI, *fig.* 9, *f*).

d) Enfin quelques-uns des anneaux sont tout à fait vides de contenu.

Ajoutons encore que les régions de substance blanche présentant les altérations susdécrites sont manifestement sclérosées, et contiennent un grand nombre de cellules de névroglie fortement agrandies. Les gaines adventices des vaisseaux sanguins sont épaissies.

La *substance grise* de la corne postérieure est riche en vaisseaux et présente une prolifération marquée des cellules de la névroglie dans le voisinage de la région de la cicatrice. Bon nombre de cellules nerveuses, qui se trouvent dans la substance grise de la formation réticulée, sont rétractées, possèdent un aspect rigide, luisant, lorsqu'elles sont examinées dans la glycérine, se colorent très vivement par le carmin et contiennent un noyau rétracté. Il se peut que ces altérations de cellules sont dues, en partie au moins, à l'action des réactifs.

Dégénérations secondaires.

A.) *Descendante.* — Cette dégénération n'existe que dans le segment dorsal du cordon latéral; il n'y a point de dégénération descendante dans le cordon postérieur. L'îlot dégénéré du cordon latéral se laisse facilement reconnaître à l'œil nu sur la pièce durcie, et se présente sous forme d'une tache de coloration jaune vif; très apparente dans la région cervicale, cette tache devient beaucoup plus petite dans la région dorsale et finit par disparaître au commencement de la région lombaire.

A l'examen microscopique de coupes fines, colorées par le carmin et montées dans le baume, on constate dans la région de la tache susmentionnée, les altérations propres de la dégénération secondaire récente (PL. VI, *fig.* 10). Dans la plupart des tubes affectés, le cylindre-axe est devenu méconnaissable. Dans un grand nombre de ces tubes on révèle, cependant, des traces plus ou moins évidentes d'un cylindre-axe aminci ou devenu très pâle et granuleux, et qui ne fixe presque pas le carmin. La gaine médullaire ne présente pas de striation concentrique. Les fibres affectées présentent souvent, sur les coupes traitées par le carmin et montées dans le baume, une coloration rougeâtre diffuse. Les tubes dégénérés se détachent encore davantage sur les coupes colorées par le picro-carminate d'amoniaque, ou traitées par le chlorure de palladium et le carmin, d'après la méthode de Henle : c'est que la gaine médullaire de fibres saines présente une coloration jaune manifeste, qui n'existe pas dans les fibres affectées.

Une source d'erreurs qu'il faut toujours avoir présente à l'esprit, quand il s'agit de la dégénération secondaire récente, est celle-ci : Lorsqu'on se sert d'un rasoir dont le tranchant n'est pas très bien effilé, lorsque les pièces sont trop durcies ou pas assez, on est sûr de cons-

taler sur les coupes qu'on vient de faire, lors même qu'il s'agit de pièces sans lésions, un certain nombre de fibres larges sans cylindre-axe. Ce sont des tubes dont le cylindre-axe a été arraché. Cela se présente encore assez souvent dans la substance blanche du cordon antérieur, dans le voisinage de la commisseure. Il ne faut pas se laisser induire en erreur par ces images artificielles.

Les interstices entre les tubes nerveux ne sont que médiocrement élargis. La prolifération du tissu interstitiel est surtout marquée autour des vaisseaux sanguins dont les gaines adventices sont élargies et plus denses. Les cellules de la névroglie sont agrandies et contiennent un noyau apparent. Il n'est pas difficile de constater sur les préparations colorées par le carmin boracique ou aluné, que l'îlot dégénéré contient, en moyenne, plus de noyaux que la région correspondante du côté sain. L'îlot de dégénération secondaire se reconnaît en outre sur les préparations traitées par le carmin ammoniacal à sa coloration rouge plus saturée.

La dégénération secondaire du cordon latéral se laisse suivre tout le long de la moelle épinière jusqu'à la partie supérieure de la région lombaire.

Au milieu, entre les première et deuxième paires cervicales, l'îlot de dégénération secondaire est très étendu et ne contient qu'un petit nombre de tubes sans altérations (Pl. V, *fig.* 2). En dedans, et dorsalement, il touche à la corne postérieure; en dehors, et ventralement, il se termine par une extrémité effilée et d'une manière diffuse dans le voisinage d'une ligne transversale conduite par la commissure antérieure. Il n'existe point de démarcation franche entre l'îlot dégénéré et les parties saines du cordon latéral; il faut noter cependant qu'il se délimite le mieux de la région du faisceau cérébelleux. La substance blanche réticulée (processus reticularis) est totalement dégénérée, à l'exception de quelques îlots de substance blanche, situés le plus vers l'intérieur. Les tubes dégénérés sont d'épaisseur très variable, les tubes larges se groupent essentiellement dans la partie ventrale et externe de l'îlot dégénéré; dans sa partie dorsale et interne prédominent les tubes minces.

Au milieu, entre les 3e et 4e paires cervicales, les tubes dégénérés n'arrivent plus en contact avec le cou de la corne postérieure, mais sont très rapprochés de sa tête (Pl. V, *fig.* 3).

Au niveau du renflement cervical, l'îlot de dégénération secondaire devient non seulement visiblement plus petit, mais encore beaucoup plus diffus (Pl. V, *fig.* 4).

L'îlot de tubes dégénérés, tout en perdant en volume et en densité, se laisse suivre dans toute la région dorsale (Pl. V, *fig.* 5 et 6). Dans la partie inférieure de cette région, on reconnaît en dehors d'un îlot, où les tubes dégénérés sont *relativement* plus serrés, un groupe tout à fait dispersé de fibres dégénérées larges.

Au commencement de la région lombaire, on constate encore un petit

nombre de larges tubes dégénérés dans le segment dorsal du cordon latéral; quelques-uns de ces tubes s'avancent jusqu'à la périphérie de ce cordon (PL. V, *fig.* 7 et 8).

B) *Dégénérations ascendantes.* — Elles portent sur le cordon de Burdach et sur le faisceau cérébelleux. On a pu suivre les altérations secondaires de ces faisceaux dans le bulbe rachidien avec une grande précision. Pour rendre la description plus claire, chacun de ces faisceaux est envisagé en particulier.

a) Cordon de Burdach. — A 2 millimètres environ au-dessus de la cicatrice, on constate, dans la région externe du cordon de Burdach, un îlot de dégénération secondaire bien circonscrit, affectant, sur la coupe, la forme d'un cône dont le sommet arrondi s'engage entre le noyau du cordon de Burdach et la substance gélatineuse, et dont la base correspond aux 8/10 externes environ du bord dorsal de ce cordon (PL. V, *fig.* 9). La partie interne du cordon de Burdach, de même que le cordon de Goll, ne présentent point de dégénération secondaire. Il est cependant à noter que, même à ce niveau, le cordon de Goll du côté affecté est encore légèrement tuméfié et forme sur les coupes une saillie dorsale plus apparente; mais, ni les tubes nerveux, ni la névroglie ne présentent aucune altération appréciable au microscope.

Sur les coupes du bulbe, au niveau de la partie supérieure de l'entre-croisement des pyramides, l'îlot dégénéré du cordon de Burdach est devenu un peu plus petit; il est rejeté plus latéralement et comprend assez exactement toute la région externe dudit cordon, en dehors du noyau devenu plus volumineux du cordon de Burdach (PL. V, *fig.* 10). Le cône dégénéré correspond par sa base à la moitié externe environ du bord dorsal de ce cordon. Il est à noter que la couche externe du *noyau* du cordon de Burdach n'est pas tout à fait normale : elle fixe plus vivement le carmin que le reste de la substance grise du noyau, et contient plus de vaisseaux. La couche de substance blanche qui coiffe la substance gélatineuse (racine ascendante du trijumeau) ne présente point d'altération.

Sur les coupes du bulbe, au niveau de la partie inférieure (postérieure, caudale) de l'olive, l'îlot de dégénération secondaire du cordon de Burdach a conservé, à peu de choses près, les mêmes rapports que précédemment; il est seulement devenu encore un peu plus petit, et n'affecte plus sur la coupe la forme d'un cône proprement dit, mais plutôt la forme d'une bande plus large en dehors qu'en dedans (PL. V, *fig.* 11). Nettement délimitée de la racine ascendante du trijumeau, cette bande de dégénération secondaire ne se délimite pas d'une façon tranchée de la partie interne, demeurée saine, du cordon de Burdach. La couche externe du noyau dudit cordon présente les mêmes altérations que précédemment.

Sur les coupes du bulbe, portant sur les pyramides postérieures, dans le voisinage de l'angle inférieur (postérieur) du 4e ventricule, la

dégénération secondaire porte toujours encore sur la région externe du cordon de Burdach, mais *ne forme plus un îlot circonscrit et homogène* (PL. V, *fig.* 12) ; c'est que des changements importants se sont effectués dans la disposition de la substance blanche et de la substance grise dudit cordon. Le noyau du cordon de Burdach s'est étalé en largeur et ne se délimite plus bien de la substance blanche du cordon. Le mélange de deux substances, grise et blanche, devient plus intime. Ces changements se prononcent surtout à la partie *externe* du noyau du cordon de Burdach, tandis que la partie interne de ce noyau garde encore sa constitution relativement plus homogène. Sur la coupe représentée dans la figure 12, la partie externe du noyau du cordon de Burdach forme un îlot presque indépendant de la masse principale de ce noyau. La dégénération secondaire existe précisément dans la partie du cordon de Burdach qui est en rapport avec la partie externe du noyau correspondant. Du côté affecté, la région externe du cordon de Burdach se colore plus vivement par le carmin, et a un aspect plus homogène; c'est parce que les îlots dégénérés de substance blanche, fixent plus vivement le carmin que la substance blanche saine, se détachent moins bien de la substance grise. La substance grise du prolongement externe du noyau du cordon de Burdach n'est pas tout à fait intacte et présente, comme cela a déjà été signalé plus haut, une vascularisation plus riche et une prolifération des cellules de la névroglie. Les cellules nerveuses sont conservées ; il semble toutefois qu'il y ait moins de cellules du côté affecté que du côté normal. La différence n'est cependant pas bien tranchée. A côté de cellules bien conservées, à beau noyau nucléolé, on constate, du côté affecté, un assez grand nombre de cellules plus petites, rétractées, vivement colorées par le carmin, à noyau également rétracté, anguleux ou allongé. Quoiqu'on constate des cellules analogues du côté sain et que lesdites altérations de cellules pourraient être attribuées à l'influence des réactifs, il est certain que les cellules rétractées se trouvent en nombre plus grand du côté affecté que du côté sain. La partie interne du noyau du cordon de Burdach est demeurée normale.

Encore plus haut, sur les coupes du bulbe qui portent sur le plancher du 4e ventricule dans la région du nerf pneumogastrique, on peut encore reconnaître des traces de la dégénération secondaire du cordon de Burdach, au niveau de la partie externe du noyau correspondant (PL. V, *fig.* 13). La substance grise de ce noyau, mélangée à des fibres nerveuses, porte sur les coupes un prolongement pointu qui s'engage entre le corps restiforme d'une part, et la racine ascendante du trijumeau de l'autre. Du côté affecté, ledit prolongement latéral du noyau du cordon de Burdach fixe plus vivement le carmin et présente les mêmes altérations susdécrites, quoique un peu moins accusées. Les dernières traces de ces altérations peuvent encore être constatées sur les coupes du bulbe portant *sur l'extrémité supérieure* (céphalique, antérieure) de l'olive (PL. V, *fig.* 14).

En résumé, la dégénération ascendante consécutive à la destruction de deux tiers externes du cordon de Burdach (y compris le noyau de substance grise) au niveau de jonction de la moelle épinière et du bulbe rachidien, a été suivie, par l'un de nous, sur les coupes du bulbe rachidien jusqu'au niveau de l'extrémité supérieure de l'olive.

b) Faisceaux cérébelleux. — Dans le voisinage de la partie supérieure de l'entre-croisement des pyramides, les tubes dégénérés du faisceau cérébelleux forment, sur la coupe du bulbe, une couche marginale, située entre l'extrémité ventrale de la substance gélatineuse et le noyau antérolatéral, et qui ne se délimite pas d'une manière bien tranchée vers l'intérieur (Pl. V, *fig.* 10, *f. c. deg.*). Beaucoup plus large à sa partie dorsale, se traduisant à l'extérieur par une saillie apparente, cet îlot dégénéré s'amincit brusquement dans la direction ventrale et se perd d'une manière diffuse dans le voisinage de la substance grise du noyau antérolatéral.

Sur les coupes du bulbe, au niveau de la partie inférieure de l'olive, la masse principale des fibres dégénérées s'est déplacée un peu plus dorsalement, en couvrant en partie la racine ascendante du trijumeau qui sépare lesdites fibres de la substance gélatineuse (Pl. V, *fig.* 11). Entre la substance gélatineuse et le noyau antérolatéral, il existe à ce niveau un amas de substance grise qui, quoique paraissant se rattacher à ce dernier noyau, forme néanmoins un îlot plus ou moins indépendant (*fig.* 11 en *a*). Les tubes dégénérés du faisceau cérébelleux forment un groupe plus dense entre ledit îlot de substance grise et la racine ascendante du trijumeau; mais ils existent encore au niveau du bord dorsolatéral du bulbe, en formant de petits îlots interposés parmi les fibres arciformes.

Plus vers le haut, il est facile de reconnaître sur les coupes que les fibres dégénérées du faisceau cérébelleux continuent à se déplacer de plus en plus dorsalement, en enveloppant ensemble, avec des fibres arciformes intactes, la racine ascendante du trijumeau.

Dans le voisinage de l'angle inférieur (postérieur) du 4e ventricule, les tubes dégénérés du faisceau cérébelleux forment une bande marginale, allongée et étroite, restant séparée de la racine ascendante du trijumeau par une couche de fibres obliques sans altération (Pl. V, *fig.* 12).

Sur les coupes du bulbe portant sur le plancher du 4e ventricule dans la région du nerf pneumogastrique, la bande marginale dégénérée s'est déplacée encore plus dorsalement et forme la couche *externe* du corps restiforme. (Pl. V, *fig.* 13).

Sur les coupes du bulbe portant sur l'extrémité supérieure de l'olive, les fibres dégénérées du faisceau cérébelleux *se ramassent de nouveau* dans un îlot assez bien circonscrit; il est situé dans la partie *interne* et dorsale du corps restiforme, et arrive en contact immédiat avec la partie interne du pédoncule cérébelleux inférieur (Pl. V, *fig.* 14). L'îlot

dégénération secondaire porte toujours encore sur
du cordon de Burdach, mais *ne forme plus un îlot*
gène (PL. V, *fig.* 12) ; c'est que des changement
effectués dans la disposition de la substance bl
grise dudit cordon. Le noyau du cordon de B
geur et ne se délimite plus bien de la subs
mélange de deux substances, grise et blan
changements se prononcent surtout à
cordon de Burdach, tandis que la p
encore sa constitution relativement
sentée dans la figure 12, la partie
dach forme un îlot presque indé
noyau. La dégénération secon
du cordon de Burdach qui
noyau correspondant. Du
Burdach se colore plus
homogène; c'est parce
fixant plus vivement
détachent moins bie
longement externe
fait intacte et p
vascularisation
glie. Les cell
y ait moins
n'est cepe
à beau
nombr
carm
cor
d
, compression plus forte à *droite;* il retire l'extrémité et cherche
à s'enfuir. Comme dans le cas précédent, il n'y a point d'hyperesthésie
du côté opéré; sa sensibilité paraît au contraire être un peu moins
vive que celle du côté sain. En se déplaçant, l'animal tombe souvent
sur le flanc droit; son bras droit glisse en arrière et reste étendu sous
le tronc. On n'observe point de différence dans le diamètre des pupilles,
ni dans la température des oreilles. On le voit se gratter derrière
l'oreille avec l'extrémité postérieure *droite*.

Dans l'après-midi, on le pose à terre, à une certaine distance de la caisse; il se lève et marche vers la caisse sans tomber; la patte antérieure droite est portée beaucoup plus en dehors que la gauche.

Le 17. État général excellent; point de suppuration, les deux oreilles sont froides. La marche est incertaine; le bras droit se porte trop en

[1] N. LOEWENTHAL, Des dégénérations, etc. (*Revue médicale de la Suisse romande*, nos 9 et 10, 1885, Pl. IV).

dedans et croise le gauche, frôle le sol du bout des doigts, et s'appuie quelquefois sur la face dorsale du carpe; point d'ataxie visible dans l'extrémité postérieure droite. Le chat essaye d'entrer dans la caisse; il s'y prend tout à fait comme le précédent, et échoue comme lui : dressé sur les pattes postérieures, il porte la main gauche sur le bord de la caisse, *mais le bras droit ne se meut pas* et pend inerte le long du corps; alors le chat se laisse de nouveau choir.

II. — *Symptômes permanents.*

Le 12 juillet. Santé parfaite; l'animal est vif et gai; ses mouvements spontanés ne présentent rien d'anormal; point d'ataxie visible; il se gratte avec la patte postérieure *droite* aussi souvent et aussi bien qu'avec la gauche; il se nettoie la tête et la face avec la patte antérieure droite dont il lèche le bord interne et la face palmaire. Placé sur la table, il ne glisse pas; on ne réussit pas à donner aux extrémités droites des positions anormales; quand on saisit ces extrémités entre les doigts, elles réagissent par une courte secousse, comme les gauches; on ne réussit pas à immerger sa patte postérieure droite dans l'eau froide. Bref la sensibilité ne paraît pas avoir souffert. Néanmoins, il est très évident que pour accomplir des mouvements intentionnels dont le mécanisme est moins automatique, il se sert de préférence de son bras *gauche*, quoiqu'il *puisse* se servir du bras droit; on lui a souvent offert un morceau de viande suspendu à une ficelle; c'est presque toujours avec la patte gauche qu'il le saisit, mais, de temps en temps, il le saisit avec la patte droite; quand il a très faim, il saute très haut pour attraper le morceau de viande et le saisit alors *des deux mains;* la *droite* exécute la préhension aussi bien que la gauche; il enlève avec la patte droite une serre-fine que l'on place à l'oreille droite; il faut se contenter d'une ou deux épreuves de ce genre, car si on applique la serre-fine plusieurs fois de suite, l'animal se croit *obligé* de la garder ou n'ose plus l'enlever, quel que soit le côté soumis à l'épreuve.

III. — *Expériences d'irritation cérébrale et autopsie.*

Le 13 juillet (huit semaines et un jour après l'opération), injection hypodermique de $0^{gr},02$ de chlorydrate de morphine; éthérisation; mise à nu des hémisphères depuis le sillon crucial jusqu'à la partie antérieure de la troisième circonvolution externe (coronal de Langley) inclusivement.

Irritation à droite. — 1° En arrière du sillon crucial, partie moyenne du gyrus sigmoïde : flexion de l'extrémité postérieure gauche;

2° *Idem;*

3° Partie externe du gyrus, en dehors du sillon; rétraction de l'épaule;

4° Partie externe du gyrus, en dehors du sillon; rétraction de l'épaule.

5° Partie antérieure de la troisième circonvolution externe : flexion de l'extrémité postérieure gauche;

6° Même irritation : flexion des deux extrémités gauches;

7° En arrière du sillon crucial, partie la plus postérieure du gyrus sigmoïde : flexion du tarse sur la jambe;

8° *Idem ;*

9° Troisième circonvolution externe : même effet.

10° Partie externe du gyrus : rétraction de l'épaule, flexion de la main, légère flexion du tarse, suivie d'une série de mouvements rythmiques malgré l'interruption de l'irritation;

11° En arrière du sillon crucial, partie moyenne du gyrus : l'extrémité postérieure gauche exécute un *mouvement de ruade* dirigé en arrière et en dehors;

12° *Idem.*

Irritation à gauche. — 1° En arrière du sillon crucial, partie moyenne du gyrus : l'extrémité postérieure droite exécute le même mouvement de ruade et en même temps le bras droit se porte en arrière;

2° *Idem;*

3° Troisième circonvolution externe, électrodes dirigés en bas : mouvements dans la face, surtout clignement des paupières et tremblement du globe oculaire;

4° *Idem;*

5° Partie externe du gyrus en dehors de l'extrémité externe du sillon crucial; rétraction de l'épaule et flexion de l'avant-bras sur le bras et de la main sur l'avant-bras.

L'animal devient inquiet; une nouvelle injection de morphine produit un état d'excitation et d'agitation extrêmes; l'animal court dans la pièce et recherche visiblement les coins obscurs; il a des soubresauts spasmodiques qui passent peu à peu à des contractions tétaniques, il meurt immédiatement après une attaque de vrai tétanos.

On procède tout de suite à l'autopsie. L'adhérence cicatricielle se trouve immédiatement au-dessus de l'origine apparente de la première paire cervicale; elle correspond au cordon postérieur du côté droit et dépasse un peu le sillon collatéral postérieur. Le premier nerf cervical et son ganglion rachidien sont également développés des deux côtés. Tache laiteuse dans la région du faisceau pyramidal, moins nettement accusée que dans le cas précédent et visible jusqu'à la partie moyenne de la moelle dorsale seulement.

La moelle et le cerveau sont mis immédiatement dans le liquide d'Erlicki.

IV. — *Examen histologique.*

Pour déterminer l'étendue exacte de la lésion du bulbe rachidien au

niveau de la cicatrice on a procédé de la même manière que dans le cas précédent; il est superflu d'y revenir.

Cette fois la lésion siège encore plus haut dans le bulbe rachidien que dans le cas précédent; sa direction est très oblique, d'arrière et d'en bas en avant et en haut. La limite inférieure, dorsale en même temps, de la cicatrice se trouve au niveau de la partie inférieure de l'entre-croisement des pyramides; la limite supérieure, ventrale en même temps, de la cicatrice porte sur la partie supérieure de cet entre-croisement.

En remontant depuis la partie inférieure du bulbe rachidien vers sa partie supérieure, on constate ce qui suit :

Les premières traces de la cicatrice apparaissent au niveau du cordon de Burdach, du *côté droit*, à la hauteur de la partie inférieure de l'entre-croisement des pyramides. Toute la partie externe dudit cordon se trouve bientôt envahie par des traînées de tissu fibreux qui rayonnent depuis la cicatrice dans la profondeur du cordon; les fibres nerveuses disparaissent. Quelques coupes plus haut, ce tissu pathologique s'étend à la plus grande partie de la substance gélatineuse et gagne en outre dans la profondeur, en empiétant sur le cou de la corne postérieure et sur la formation réticulée (processus reticularis).

La figure 1 de la planche IV démontre l'étendue de la lésion sur une coupe portant sur ce dernier niveau. Toute la partie externe du cordon de Burdach, située en dehors du noyau correspondant, est totalement envahie par un tissu fibroïde qui fixe vivement le carmin, qui présente une striation fibrillaire ondulée manifeste et est infiltré de cellules rondes, lymphoïdes, formant par places des petites agglomérations entre les faisceaux connectifs. Le cou de la corne postérieure et la substance gélatineuse en partie sont également envahis par le même tissu. La région de la formation réticulée et la partie interne contiguë à la corne antérieure de la substance grise du cordon latéral, quoique n'étant pas atteintes par le susdit tissu connectif, présentent néanmoins des altérations multiples : élargissement manifeste des travées névrogliques entre les tubes, prolifération de cellules de la névroglie; épaississement des gaines adventices des vaisseaux; cylindres-axes tuméfiés et tubes nerveux sans cylindres-axes distincts. Les parties susmentionnées du cordon latéral sont indiquées en rouge sur le dessin (Pl. VI, *fig.* 1, *r.*); elles fixent plus vivement le carmin que le reste de la substance blanche.

Seule la partie externe du cordon latéral, comprenant le faisceau cérébelleux, est demeurée intacte.

Plus vers le haut, au niveau de la partie moyenne de l'entre-croisement des pyramides, le cordon postérieur se reconstitue petit à petit; le tissu fibreux cicatriciel disparaît, et il ne reste enfin, dans le cordon de Burdach que les images de la dégénération secondaire proprement dite; les méninges redeviennent normales. C'est qu'on est

déjà *au-dessus* de la cicatrice *dorsale*. La région de la formation réticulée, la partie externe de la corne antérieure, de même que la partie interne du cordon latéral sont au contraire plus affectées que dans les niveaux précédents; les éléments nerveux disparaissent et on voit apparaître des traînées de tissu connectif manifestement fibroïde et infiltré de cellules lymphoïdes en petit nombre.

Sur les coupes partant sur un niveau plus élevé encore, les traînées du tissu fibroïde continuent à se déplacer plus ventralement et finissent, vers la fin de la partie moyenne de l'entre-croisement des pyramides, par atteindre la pie-mère qui tapisse la face ventrale du bulbe.

La figure 2 de la planche VI représente une coupe portant sur ce dernier niveau. A 1 millimètre et demi environ, en dehors de la pyramide droite, la face ventrale du bulbe est un peu déprimée; la pie-mère (*p. m.*), très notablement épaissie, se continue à sa face profonde avec des traînées d'un tissu fibroïde dense. Ces tractus de tissus connectif rayonnent dans la direction dorsale et se perdent dans le voisinage de la corne antérieure. La partie externe de la corne antérieure de substance grise, de même que toute la région comprise entre ladite corne et la substance gélatineuse (*r*, *fig.* 2) sont encore manifestement sclérosées et contiennent des vaisseaux (*v*) élargis, à parois épaissies. La partie interne de la corne antérieure est sans altération. Dans le cordon postérieur on ne constate rien que l'îlot de dégénération secondaire proprement dite (*f*, *B*, *deg*).

Les dernières traces des altérations traumatiques dans le segment ventral du bulbe disparaissent sur les coupes portant dans le voisinage de l'extrémité inférieure de l'olive.

Il est facile maintenant de reconstruire le trajet qu'a dû parcourir l'instrument dans l'intérieur du bulbe rachidien : introduit au niveau du cordon de Burdach du côté droit, il a percé la moitié droite du bulbe, obliquement vers le haut et en avant, et a atteint la pie-mère au niveau de la face ventrale du bulbe, à 1 millimètre et demi en dehors de la pyramide droite. La couche externe du cordon latéral a échappé à la section, le tranchant du scalpel n'ayant pas été suffisamment conduit en dehors.

Il n'y a plus lieu de revenir sur les altérations microscopiques que l'on constate dans le voisinage immédiat de la cicatrice, puisque ces altérations ont été décrites à propos de l'expérience précédente.

Dégénérations secondaires.

a) *Descendante.* — Elle existe à deux endroits différents : dans le segment dorsal du cordon latéral d'une part, et dans sa région ventrale et externe de l'autre (Pl. VI, *fig.* 3).

Dans le segment *dorsal* du cordon latéral, on ne constate qu'une dé-

génération tout à fait diffuse. A part des tubes dispersés dans la région du faisceau pyramidal, on remarque à la limite interne du faisceau cérébelleux un groupe de fibres dégénérées larges, formant une zone à part mal délimitée d'ailleurs. On peut suivre ces tubes dégénérés tout le long de la région cervicale et de la région dorsale de la moelle; ils disparaissent au commencement de la région lombaire.

Comparée à la dégénération du faisceau pyramidal qui s'était déclarée dans l'expérience précédente, la dégénération qui vient d'être décrite est de beaucoup moins complète; aussi le segment dorsal du cordon latéral est-il plus légèrement atteint que dans l'expérience précédente.

Dans la partie *ventrale* du cordon latéral on constate de larges tubes dégénérés formant une zone marginale, mal délimitée, qui touche à la périphérie de la moelle, au niveau de l'émergence des racines antérieures et qui se continue en s'éloignant de la périphérie, sur la surface de section transversale du cordon latéral jusqu'au niveau de la réunion de son tiers ventral avec ses deux tiers dorsaux (PL. VI, *fig.* 3, *z*, *v*).

Pour comprendre la signification de ces fibres, il faut se rappeler que, comme l'un de nous l'a décrit à une autre occasion chez le chien[1], « les fibres longues qui dégénèrent dans la direction descendante dans la partie ventrale du cordon antérolatéral, à la suite de lésion de ce cordon au niveau de la partie supérieure de la région cervicale, forment une zone qui longe non seulement la périphérie médioventrale du cordon antérieur, mais qui se prolonge encore dans le cordon latéral en s'éloignant de sa périphérie, et devient brusquement très raréfiée au niveau de la réunion de son tiers ventral avec ses deux tiers dorsaux (à peu près) ». C'est aussi exactement applicable au chat; et les fibres représentées en *z*, *v* de la figure 3 appartiennent justement à la zone ventromarginale du cordon antérolatéral qui n'a été atteinte par la lésion expérimentale qu'à sa partie externe. Cette dégénération fait tout à fait défaut dans le cas précédent parce que la partie ventrale du cordon latéral n'était pas du tout intéressée.

b) *Ascendante.* — Elle n'existe qu'au niveau du cordon de Burdach (PL. VI, *fig.* 2). La distribution de cette dégénération est tout à fait semblable à celle qui a été décrite dans le cas précédent, avec la seule différence que l'îlot dégénéré est cette fois plus petit; c'est qu'aussi l'étendue de la lésion du cordon de Burdach est plus petite que dans le cas précédent.

Le *faisceau cérébelleux*, n'ayant pas été lésé, ne présente point de dégénération secondaire.

[1] N. LŒWENTHAL, *Recueil zoolog. suisse*, 1885, *t.* II, *fasc.* III, *pl.* XIII, *fig.* 7 *a*, 7 *b*.

Obs. III. — Race ordinaire, mâle adulte, soupçonneux, craintif et méchant.

I. — *Opération et première période.*

Dans la matinée du 23 mai, on éthérise l'animal, sans injection préalable de morphine; on l'opère comme les deux précédents, mais cette fois *la lésion est à gauche.* Hémorrhagie considérable, arrêt de la respiration. Respiration artificielle à la main; on est obligé de la faire à deux reprises, la respiration spontanée s'étant de nouveau arrêtée après avoir repris. La pupille s'élargit et se rétrécit avec les degrés d'asphyxie; elle est plus étroite *à gauche* qu'à droite. L'oreille *gauche* est considérablement plus chaude que la droite. On met le chat dans la caisse.

Dans l'après-midi, on trouve que non seulement l'oreille du côté opéré est plus chaude que l'autre, mais les pattes gauches beaucoup plus que les droites; la différence est plus considérable pour les extrémités antérieures que pour les postérieures. Quand on comprime la membrane interdigitale de la patte postérieure droite, le chat se retourne avec une expression de colère, grogne et cherche à s'enfuir; la même excitation *à gauche* produit des réactions générales *beaucoup plus énergiques*, l'animal ouvre la bouche, souffle et devient agressif. Contrairement aux deux cas précédents, nous avons ici une congestion et une hyperesthésie manifestes du côté lésé. L'animal ne se prête en aucune façon à l'étude des mouvements; il ne veut absolument pas bouger, pas même se tenir debout ou assis; il reste étendu avec le ventre en contact avec le sol. Quand on tire en arrière les extrémités postérieures, il n'abandonne pas volontiers la droite, résiste et la retire tout de suite; quant *à la gauche*, il la laisse étendre et poser sur la face dorsale, sans résistance et sans la retirer.

La porte du laboratoire ayant été ouverte, il fait des efforts pour l'atteindre; il se traîne en frottant le sol du ventre ou du flanc gauche; les extrémités droites se meuvent bien; les gauches imparfaitement : le bras et la cuisse sont portés en avant, mais le tarse et le carpe ne prennent pas part au mouvement.

L'hyperthermie et l'hyperesthésie des extrémités gauches se dissipent peu à peu et, au bout de quelques jours, n'existent plus. Les mouvements se rétablissent peu à peu. Mis sur la table, il permet, sans réagir, de tirer en arrière la patte postérieure gauche, de la placer de façon à ce que, depuis l'articulation tarsienne, elle pende de la table et la laisse dans cette position; la droite est retirée dès les premières tentatives; il laisse pendre son bras gauche en contact avec le bord de la table; impossible d'obtenir la même chose du bras droit. Tout ceci ne peut être observé que quand l'animal est bien tranquille; quand il est agité, les muscles des quatre extrémités sont contractés; quand on a réussi à

ux pattes gauches une position anormale, il les retire dès ntion de se mouvoir ; il n'y a point de paralysie motrice.

idente. — Quelques jours plus tard, on s'aperçoit que érieur de l'animal est mouillé d'urine ; il se tient tou- nier, sur la paille ; il suffit de déplacer le panier ou our que l'urine s'échappe ; on vient en aide à l'éva- n comprimant de temps en temps l'hypogastre, aintenir plus sec et plus propre ; le sphincter ments continuels, consistant en rapides con- e crémaster aussi se contracte souvent. soulevé au moyen d'une main placée sous efécation ; elle est très pénible, accompagnée de des muscles abdominaux qui soulèvent en avant postérieures, de mouvements de la queue et du cré- uivie de mouvements très actifs du sphincter ; à l'état de ce muscle est *relâché.*

es phénomènes augmentent d'intensité pendant plusieurs jours, puis diminuent ; le 6 juin, il urine encore pendant qu'on le transporte à l'auditoire ; enfin, ils disparaissent tout à fait. Il est à remarquer que, malgré ces troubles, la sensibilité douloriſique n'a pas souffert, car pendant tout le cours de la maladie l'animal n'a pas cessé de répondre par des réactions locales et générales, et des signes de colère, à la compression des membranes interdigitales *des deux côtés.*

II. — *Symptômes permanents.*

Vers le milieu du mois de juillet, le chat est en très bonne santé ; il est devenu moins méchant, mais son caractère méfiant rend toutes les observations très difficiles ; il ne songe qu'à se cacher derrière les meubles, refuse tout aliment et ne mange que lorsqu'il est tout à fait seul, ou lorsqu'il s'est bien caché ; on ne peut faire sur lui aucune observation relativement aux mouvements intentionnels ; les mouvements automatiques, tels que la marche, le saut, sont bien exécutés, mais il marche toujours comme un chat qui rampe dans le but de surprendre une proie ; pas d'ataxie visible ; quand on veut le prendre, il s'accroche avec la même énergie des deux pattes antérieures à sa corbeille ou à la table. Deux fois on l'a vu se gratter la nuque avec la patte postérieure *gauche.*

Quand on le tient en l'air par la peau de la nuque, les extrémités droites réagissent toutes les fois qu'on les touche, surtout si on les saisit entre les doigts ; *les extrémités gauches ne réagissent point ;* l'immersion de la patte postérieure *gauche* dans de l'eau glacée réussit sans que l'animal donne le moindre signe de sensation ; la droite est vivement retirée dès le premier contact avec l'eau glacée et généralement tenue en flexion, dans le but évident de se soustraire à une

dégénération secondaire porte toujours encore sur la région externe du cordon de Burdach, mais *ne forme plus un îlot circonscrit et homogène* (Pl. V, *fig.* 12) ; c'est que des changements importants se sont effectués dans la disposition de la substance blanche et de la substance grise dudit cordon. Le noyau du cordon de Burdach s'est étalé en largeur et ne se délimite plus bien de la substance blanche du cordon. Le mélange de deux substances, grise et blanche, devient plus intime. Ces changements se prononcent surtout à la partie *externe* du noyau du cordon de Burdach, tandis que la partie interne de ce noyau garde encore sa constitution relativement plus homogène. Sur la coupe représentée dans la figure 12, la partie externe du noyau du cordon de Burdach forme un îlot presque indépendant de la masse principale de ce noyau. La dégénération secondaire existe précisément dans la partie du cordon de Burdach qui est en rapport avec la partie externe du noyau correspondant. Du côté affecté, la région externe du cordon de Burdach se colore plus vivement par le carmin, et a un aspect plus homogène; c'est parce que les îlots dégénérés de substance blanche, fixant plus vivement le carmin que la substance blanche saine, se détachent moins bien de la substance grise. La substance grise du prolongement externe du noyau du cordon de Burdach n'est pas tout à fait intacte et présente, comme cela a déjà été signalé plus haut, une vascularisation plus riche et une prolifération des cellules de la névroglie. Les cellules nerveuses sont conservées ; il semble toutefois qu'il y ait moins de cellules du côté affecté que du côté normal. La différence n'est cependant pas bien tranchée. A côté de cellules bien conservées, à beau noyau nucléolé, on constate, du côté affecté, un assez grand nombre de cellules plus petites, rétractées, vivement colorées par le carmin, à noyau également rétracté, anguleux ou allongé. Quoiqu'on constate des cellules analogues du côté sain et que lesdites altérations de cellules pourraient être attribuées à l'influence des réactifs, il est certain que les cellules rétractées se trouvent en nombre plus grand du côté affecté que du côté sain. La partie interne du noyau du cordon de Burdach est demeurée normale.

Encore plus haut, sur les coupes du bulbe qui portent sur le plancher du 4e ventricule dans la région du nerf pneumogastrique, on peut encore reconnaître des traces de la dégénération secondaire du cordon de Burdach, au niveau de la partie externe du noyau correspondant (Pl. V, *fig.* 13). La substance grise de ce noyau, mélangée à des fibres nerveuses, porte sur les coupes un prolongement pointu qui s'engage entre le corps restiforme d'une part, et la racine ascendante du trijumeau de l'autre. Du côté affecté, ledit prolongement latéral du noyau du cordon de Burdach fixe plus vivement le carmin et présente les mêmes altérations susdécrites, quoique un peu moins accusées. Les dernières traces de ces altérations peuvent encore être constatées sur les coupes du bulbe portant *sur l'extrémité supérieure* (céphalique, antérieure) de l'olive (Pl. V, *fig.* 14).

En résumé, la dégénération ascendante consécutive à la destruction de deux tiers externes du cordon de Burdach (y compris le noyau de substance grise) au niveau de jonction de la moelle épinière et du bulbe rachidien, a été suivie, par l'un de nous, sur les coupes du bulbe rachidien jusqu'au niveau de l'extrémité supérieure de l'olive.

b) Faisceaux cérébelleux. — Dans le voisinage de la partie supérieure de l'entre-croisement des pyramides, les tubes dégénérés du faisceau cérébelleux forment, sur la coupe du bulbe, une couche marginale, située entre l'extrémité ventrale de la substance gélatineuse et le noyau antérolatéral, et qui ne se délimite pas d'une manière bien tranchée vers l'intérieur (Pl. V, *fig.* 10, *f. c. deg.*). Beaucoup plus large à sa partie dorsale, se traduisant à l'extérieur par une saillie apparente, cet îlot dégénéré s'amincit brusquement dans la direction ventrale et se perd d'une manière diffuse dans le voisinage de la substance grise du noyau antérolatéral.

Sur les coupes du bulbe, au niveau de la partie inférieure de l'olive, la masse principale des fibres dégénérées s'est déplacée un peu plus dorsalement, en couvrant en partie la racine ascendante du trijumeau qui sépare lesdites fibres de la substance gélatineuse (Pl. V, *fig.* 11). Entre la substance gélatineuse et le noyau antérolatéral, il existe à ce niveau un amas de substance grise qui, quoique paraissant se rattacher à ce dernier noyau, forme néanmoins un îlot plus ou moins indépendant (*fig.* 11 en *a*). Les tubes dégénérés du faisceau cérébelleux forment un groupe plus dense entre ledit îlot de substance grise et la racine ascendante du trijumeau; mais ils existent encore au niveau du bord dorsolatéral du bulbe, en formant de petits îlots interposés parmi les fibres arciformes.

Plus vers le haut, il est facile de reconnaître sur les coupes que les fibres dégénérées du faisceau cérébelleux continuent à se déplacer de plus en plus dorsalement, en enveloppant ensemble, avec des fibres arciformes intactes, la racine ascendante du trijumeau.

Dans le voisinage de l'angle inférieur (postérieur) du 4e ventricule, les tubes dégénérés du faisceau cérébelleux forment une bande marginale, allongée et étroite, restant séparée de la racine ascendante du trijumeau par une couche de fibres obliques sans altération (Pl. V, *fig.* 12).

Sur les coupes du bulbe portant sur le plancher du 4e ventricule dans la région du nerf pneumogastrique, la bande marginale dégénérée s'est déplacée encore plus dorsalement et forme la couche *externe* du corps restiforme. (Pl. V, *fig.* 13).

Sur les coupes du bulbe portant sur l'extrémité supérieure de l'olive, les fibres dégénérées du faisceau cérébelleux *se ramassent de nouveau* dans un îlot assez bien circonscrit; il est situé dans la partie *interne* et dorsale du corps restiforme, et arrive en contact immédiat avec la partie interne du pédoncule cérébelleux inférieur (Pl. V, *fig.* 14). L'îlot

ments arrondis, lymphoïdes, sont dispersées des granulations jaune doré ou brunâtres de pigment sanguin. Il est plus particulièrement à noter que les gaines adventices des vaisseaux sanguins qui se trouvent dans le cordon latéral sont élargies, infiltrées de cellules lymphoïdes et de fines granulations de pigment sanguin.

Dans le voisinage de l'artère vertébrale gauche, on constate, au sein de la pie-mère proliférée, des traces évidentes d'un épanchement sanguin considérable, qu'on reconnaît à la présence d'une grande quantité de globules rouges extravasés et altérés par les réactifs, et à la présence d'une grande quantité de pigment sanguin qui se trouve sous forme de granulations libres ou infiltrant les éléments cellulaires de la pie-mère. L'artère vertébrale gauche est entourée d'une coque de tissu fibreux qui se continue latéralement sous l'arachnoïde en formant une lame épaisse et résistante. C'est cette plaque fibreuse qui est la cause de l'induration des méninges constatée à l'autopsie au niveau de la face ventrale du bulbe rachidien du côté gauche.

Comme dans le cas précédent, la partie externe marginale du cordon latéral a échappé à l'instrument.

Les parties de substance blanche du bulbe rachidien qui ont été détruites du côté gauche sont : la couche de substance blanche qui coiffe la substance gélatineuse; la partie la plus externe du cordon de Burdach, la substance blanche située au niveau de la région de la formation réticulée en plus grande partie; enfin les parties interne et ventrale, contiguës à la corne antérieure, du cordon latéral. Le faisceau cérébelleux est lui aussi un peu endommagé à sa partie dorsale à cause de la prolifération très marquée du tissu intersticiel ayant étouffé en grande partie les tubes nerveux. Somme toute, la lésion du cordon de Burdach est encore moins complète; celle du cordon latéral, au contraire, est plus complète que dans l'expérience précédente.

La substance grise de la moitié gauche du bulbe est très fortement compromise. La tête et le cou de la corne postérieure et la plus grande partie de la corne antérieure sont totalement détruites. Sont conservés: toute la substance grise médiane et le noyau du cordon de Burdach; puis, le sommet et la couche interne de la corne antérieure; à côté de cellules rétractées, on constate dans la partie conservée de la corne antérieure des grandes cellules multipolaires se présentant avec les caractères normaux.

La figure 4 de la planche VI représente l'étendue de la lésion du bulbe rachidien d'une manière tout à fait schématique; la partie rayée par des traits parallèles indique la région dans laquelle les éléments nerveux ont totalement disparu; dans les parties indiquées par des points, il y a prolifération de tissu interstitiel avec disparition partielle des tubes nerveux.

Les légions *dégénératives descendantes* existent comme dans le cas précédent à deux endroits : à la partie ventrale du cordon latéral d'une

part et dans le segment dorsal du même cordon de l'autre (PL. VI, *fig.* 5 et 6).

Pour ce qui concerne la première de ces dégénérations, il n'y a rien à ajouter à ce qui a été décrit dans l'expérience précédente. La dégénération descendante dans le segment *dorsal* du cordon latéral est plus dense que dans la deuxième expérience; mais elle est encore moins dense que dans la première: c'est parce que dans la deuxième et la troisième expérience le bulbe rachidien a été atteint à un niveau plus élevé, en plein entre-croisement des pyramides; par conséquent les fibres du faisceau pyramidal, qui ont déjà subi l'entre-croisement au niveau de la partie la plus inférieure de l'entre-croisement des pyramides, ont dû nécessairement échapper à la lésion expérimentale.

La dégénération *ascendante* du cordon de Burdach n'est représentée que par une strie étroite située à la partie la plus externe du cordon.

Le faisceau *cérébelleux* ne présente qu'une dégénération partielle et diffuse, conformément à la manière dont il a été lésé.

Il n'y a aucun intérêt à suivre en détail ces dégénérations tout à fait partielles.

Résumé et conclusions.

Quels sont, en somme, les symptômes essentiels offerts par nos trois animaux remis des suites immédiates de l'opération, et quel est le rapport de ces symptômes avec les lésions constatées après la mort?

Premier chat. — Point de paralysie, pas même de parésie motrice quelconque; pour les mouvements intentionnels, l'animal *peut* se servir de la patte antérieure du côté lésé, mais il *préfère* se servir de celle du côté normal. Sensibilité dolorifique normale; sensibilité tactile émoussée du côté lésé, surtout dans l'extrémité postérieure, qui est en même temps insensible au froid.

Les lésions primaires et secondaires atteignent au moins les deux tiers externes du cordon de Burdach, mais épargnent presque entièrement le cordon de Goll; le faisceau pyramidal est sectionné et dégénéré dans sa presque totalité. Nous laissons de côté la lésion de la substance grise qui n'était pas de nature à interrompre la transmission centripète ou centrifuge.

Deuxième chat. — Les symptômes offerts par une première période à peu près identique à celle du premier chat se dissipent peu à peu tout à fait, sauf une certaine *préfé-*

rence pour la patte antérieure du côté normal dans l'exécution des mouvements intentionnels. La sensibilité se rétablit complètement.

Cet animal diffère donc du premier par l'absence totale d'ataxie dans ses mouvements et de tout trouble appréciable de la sensibilité ; mais il lui ressemble par l'impossibilité passagère, quoique beaucoup moins durable, de se servir de la patte antérieure du côté lésé dans les mouvements intentionnels, ainsi que par la préférence permanente, quoique beaucoup moins marquée, pour la patte du côté normal.

Dans ce cas, le cordon de Burdach est lésé dans une étendue moindre que dans le cas précédent ; de plus, son noyau n'a pas été atteint. La lésion et la dégénérescence du faisceau pyramidal sont beaucoup moins complètes ; au contraire, la partie ventrale et interne du cordon latéral, ainsi que la corne antérieure, sont plus fortement atteintes.

Troisième chat. — Abstraction faite de la première période et de la maladie incidente, cet animal a offert des symptômes qui, en tant qu'il a été possible de les apprécier, étaient à peu près identiques à ceux du premier chat pour ce qui concerne la sensibilité et la motilité automatique ; nous n'avons pas pu examiner les mouvements intentionnels.

Lésion tout à fait insignifiante du cordon de Burdach ; lésion de la partie ventrale et interne du faisceau latéral, plus étendue encore que dans le cas précédent. Dégénérescence du faisceau pyramidal plus dense que chez le deuxième, moins dense que chez le premier chat. De plus, il y a une légère dégénérescence diffuse dans le faisceau cérébelleux, et la substance grise a souffert beaucoup plus que dans les deux cas précédents.

En fin de compte, nous avons deux animaux offrant les mêmes troubles de la sensibilité : le premier et le troisième chat ; et deux animaux offrant des troubles fort semblables de la motilité : le premier et le deuxième chat. Est-ce que les lésions se répartissent d'une manière qui, d'après les idées reçues par la plupart des physiologistes, correspond à cette répartition des symptômes ?

Observons, en premier lieu, que, tandis qu'on s'est donné la plus grande peine pour produire dans ces trois cas la *même lésion*, on a, de fait, obtenu trois lésions très différentes; ceci soit dit simplement pour rappeler encore une fois combien il est difficile de léser réellement ce qu'on a l'intention de léser.

En second lieu, observons que, malgré les différences notables dans l'étendue de la lésion de la substance grise, aucun des trois animaux n'a offert de dépression de la sensibilité douloureuse; aussi laisserons-nous de côté tout ce qui concerne la substance grise.

Enfin, en troisième lieu, observons que la partie ventrale et interne du cordon latéral, intacte chez le premier chat, légèrement intéressée chez le deuxième et profondément chez le troisième, n'ayant, à ce que l'on sait, aucun rapport avec les symptômes offerts par ces animaux, nous la laisserons également de côté.

Nous n'avons, en définitive, que deux parties bien nettement définies de la moelle à prendre en considération : le cordon postérieur et le faisceau pyramidal.

I. *Cordon postérieur.* — Le faisceau de Goll n'a été atteint ni primairement, ni secondairement chez aucun de nos animaux; seul, le faisceau de Burdach a souffert plus ou moins.

Chez le premier chat, il était pris dans les deux tiers environ de son épaisseur; cet animal a conservé jusqu'au bout un émoussement très prononcé de la sensibilité tactile et frigorifique.

Chez le deuxième chat, il n'était pris que dans la moitié environ de son épaisseur; circonstance qui semble motiver la disparition rapide des troubles sensitifs; mais :

Chez le troisième chat, ce même faisceau n'est intéressé que très légèrement, et néanmoins les troubles sensitifs sont aussi profonds et aussi durables que chez le premier.

Que penser de cette disharmonie entre la lésion et ses conséquences? Est-ce le faisceau de Burdach qui transmet le long de la moelle les impressions tactiles? Si oui, pourquoi

le troisième chat ne les recevait-il plus ? Si non, pourquoi manqueraient-elles chez le premier ?

Nous ne pouvons pas admettre que ce faisceau soit étranger à la transmission des impressions tactiles, parce que l'ancienne expérience de M. Schiff nous paraît tout à fait décisive à cet égard. Lorsque, au moyen d'une double incision, on sectionne toute la moelle, excepté les cordons postérieurs, l'animal perd la sensibilité pour la douleur et pour la pression, mais il conserve la sensibilité pour l'attouchement et le frôlement, à tel point qu'il réagit par des mouvements de la tête à un souffle dirigé sur les poils du train postérieur [1] ; si on coupe alors le cordon postérieur d'un côté, le côté correspondant devient insensible à ces impressions ; d'autre part, il est généralement admis, et l'observation pathologique confirme cette conclusion, que la section des cordons postérieurs *seuls* abolit la sensibilité tactile (et en même temps avec elle la sensibilité frigorifique, ainsi que cela a été constaté par l'un de nous [2]). Il est donc bien naturel que la sensibilité tactile ait profondément souffert chez notre premier chat, et beaucoup moins ou pas du tout chez le second. Mais comment se fait-il qu'elle ait souffert chez le troisième autant et plus que chez le premier [3] ? Cela ne peut être expliqué que, ou bien par l'existence chez cet animal d'une *altération, invisible au microscope*, de la partie conservée du cordon postérieur ; ou bien par une *influence inhibitrice* qui en aurait suspendu indirectement la fonction. Mais alors il surgit une nouvelle difficulté : car on est forcé d'étendre l'hypothèse d'une altération invisible, ou d'une action d'arrêt au *faisceau de Goll*, qui est resté intact chez nos trois animaux. Il est vrai que, dès 1858, dans l'ouvrage cité tout à l'heure, M. Schiff arrive à la conclusion que cette partie du cordon postérieur n'est pas une continuation directe des fibres tactiles afférentes ; mais les

[1] Lehrbuch der Muskel und Nervenphysiologie (*Lahr*, 1858, p. 252 à 259).

[2] A. HERZEN, Ueber die Spaltung des Temperatursinnes, etc. (*Pflüger's Archiv*, 1885).

[3] Il ne faut cependant pas oublier que chez le troisième animal il y avait une forte hémorrhagie intro-méningle et une vive réaction inflammatoire (*voir* l'examen histologique).

recherches de Singer prouvent que le faisceau de Goll provient, en très grande partie, directement des racines postérieures de la région lombo-sacrée, ce qui impose nécessairement la continuité fonctionnelle entre le faisceau en question et la plupart des fibres des racines susdites : car s'il est permis d'admettre une continuité fonctionnelle là où la continuité anatomique semble faire défaut, comme c'est le cas pour la continuation encéphalique des cordons postérieurs, il n'est pas admissible que la continuité fonctionnelle fasse défaut là où la continuité anatomique est certaine. Or, si le faisceau de Goll ne conduit pas les impressions tactiles, qu'est-ce donc qu'il conduit? Et, s'il les conduit, pourquoi deux de nos chats en étaient-ils privés, et cela surtout à l'extrémité postérieure du côté lésé?

II. Quant au *faisceau pyramidal*, il y a deux théories opposées relativement à son influence sur les mouvements des extrémités : d'après l'une il n'aurait aucune influence sur ces mouvements, tandis que d'après l'autre il serait la voie centrifuge de certaines impulsions provenant directement du centre tactile cérébral, mis en jeu soit par des impressions extérieures, soit par influence intercentrale (sensations réflexes). Or, chez deux de nos animaux il y a eu une influence très évidente sur les mouvements des extrémités antérieures; mais elle a porté uniquement sur l'exécution de mouvements *intentionnels*, moins usités et plus délicats que les mouvements automatiques de la locomotion. Cependant cette influence ne s'est pas maintenue jusqu'au bout dans toute son intensité initiale : tandis que le faisceau pyramidal était envahi de dégénération secondaire dans presque toute son étendue, chez notre premier chat du moins, les mouvements intentionnels de la patte antérieure du côté correspondant se rétablissaient peu à peu; et enfin il ne restait plus qu'une préférence, très marquée il est vrai, pour la patte du côté normal, mais nullement une impossibilité de se servir de celle du côté opéré. Il est vrai que notre deuxième chat a offert *au commencement* à peu près les mêmes symptômes, malgré une altération beaucoup moins dense du faisceau pyra-

midal; mais ces symptômes se sont amendés plus tôt et ont fini par être beaucoup moins marqués. Nous devrions par conséquent pour cet animal recourir de nouveau à l'hypothèse, soit d'une altération invisible des fibres non dégénérées, soit d'une *influence inhibitrice* agissant sur ces fibres et admettre un rétablissement graduel de leur intégrité structurale et fonctionnelle; fort bien, mais ce rétablissement a eu lieu également quoique beaucoup plus lentement chez le premier chat en dépit d'une destruction presque complète du faisceau pyramidal.

Que pouvons-nous donc conclure de cette observation? De deux choses l'une : ou bien, 1° le faisceau pyramidal n'exerce *comme tel* aucune influence directe sur les mouvements, — et alors les symptômes que produisent les lésions de ce faisceau, ou d'autres parties avoisinantes, sont un effet indirect et inhibitoire. Dans ce cas nous nous trouvons devant deux inconnues : la fonction du faisceau pyramidal, d'une part, et, d'autre part, la partie de la moelle qui exerce l'influence en question; ou bien, 2° le faisceau pyramidal exerce lui-même une influence directe sur les mouvements intentionnels, — et alors il faut nécessairement admettre que chez notre premier chat il s'était formé de nouvelles voies de transmission qui ont suppléé plus ou moins pour le faisceau détruit. Cette supposition peut être mitigée ainsi : le faisceau pyramidal est la voie *habituelle*, la voie de moindre résistance pour les impulsions en question; quand elle vient à être interrompue, des voies collatérales, plus résistantes et habituellement inactives, la remplacent peu à peu.

On voit, d'après tout ce qui précède, combien il y a encore d'incertitude dans nos connaissances relativement aux fonctions des différentes parties de la moelle épinière et à l'influence réciproque qu'elles peuvent exercer les unes sur les autres.

Il nous reste à mettre ces résultats en rapport avec ceux que nous ont fournis les expériences d'irritation.

Le nombre total de nos irritations a été de 55, dont 35 ont porté sur l'hémisphère du côté opposé à celui de la lésion médullaire, réparties comme suit : premier chat, 15; deuxième

chat, 5; troisième chat, 15. — Toutes ces irritations ont été faites au moyen de l'appareil de Dubois, avec une intensité minimale qui les rendait à peine sensibles au bout de la langue. Nous ne croyons pas avoir été induits en erreur par des courants qui se seraient propagés au loin, car : 1° les réactions que nous avons observées ne ressemblaient en rien à des mouvements d'irritation directe d'éléments moteurs; 2° elles avaient au contraire l'aspect d'actes coordonnés, réflexes ou volontaires, n'apparaissant souvent qu'au bout d'un laps de temps très appréciable après le début de l'irritation et s'interrompant quelquefois pour apparaître de nouveau; 3° elles ont dans quelques cas continué pendant un temps relativement très long après l'interruption de l'irritation. Ce dernier phénomène a été de toute évidence à la 6e, 7e et 8e irritation de l'hémisphère gauche (opposé à la lésion) chez le premier chat et à la 10e irritation de l'hémisphère droit (côté de la lésion) chez le deuxième chat.

Sauf deux ou trois exceptions, les réactions se sont manifestées exclusivement du côté opposé à celui de l'hémisphère irrité; il n'y a eu aucune différence essentielle entre les réactions des deux côtés de chaque animal, ni entre celles du côté opéré des trois animaux; seulement chez le premier chat nous n'avons pas observé de mouvement de préhension bien défini. — Ainsi nous avons eu des réactions bien évidentes et à peu près semblables dans les extrémités antérieures et postérieures de nos trois chats, quoique la lésion primaire du faisceau de Burdach et du faisceau pyramidal eût une extension et une intensité fort différentes.

Ce résultat ne laisse pas que d'être assez important, puisqu'il prouve que, malgré la dégénérescence des deux tiers environ du faisceau de Burdach, aussi haut qu'elle peut en général être suivie, et malgré une destruction presque complète du faisceau pyramidal, l'irritation des points excitables de la couche corticale peut donner des réactions à peu près semblables à celles qu'elle donne lorsque ces deux faisceaux sont intacts.

EXPLICATION DES FIGURES DES PLANCHES V ET VI.

Planche V.

Toutes les figures se rapportent au chat I. Les contours des dessins ont été pris à la chambre claire de Nachet, à un grossissement de 4 à 5 diamètres.

Fig. 1.

Coupe portant sur la région de la cicatrice. L'entre-croisement des pyramides au début.

t. c., tissu fibreux de nouvelle formation; il est indiqué sur le dessin par des lignes ondulées sur un fond rouge;

f., foyers mentionnés et décrits dans le texte. Les champs ménagés en blanc dans la partie externe de la corne antérieure représentent les îlots de substance blanche situés dans l'intérieur de la substance grise;

d. m., dure-mère;

r. a., radicules antérieures et supérieures de la première paire cervicale;

r. p., radicules postérieures et supérieures de la même paire;

sp., portion ascendante du nerf spinal.

Les figures 2 à 8 représentent la distribution de la dégénération secondaire descendante du cordon latéral dans les différentes régions de la moelle épinière. Dans les parties pointillées et marquées en rouge, les tubes dégénérés forment un faisceau relativement plus dense. Les points sans couleur indiquent des fibres dégénérées et dispersées.

Fig. 2.

Immédiatement au-dessous de l'origine apparente de la première paire cervicale.

Fig. 3.

Au milieu, entre les troisième et quatrième paires cervicales.

Fig. 4.

Au niveau du renflement cervical.

Fig. 5.

Au milieu, entre les première et deuxième paires dorsales.

Fig. 6.

Au niveau de la partie moyenne de la région dorsale.

Fig. 7.

Au milieu, entre les première et deuxième paires lombaires.

Fig. 8.

Au niveau de la troisième paire lombaire.

Les figures 9 à 15 représentent la distribution des dégénérations secondaires ascendantes du cordon postérieur et du faisceau cérébelleux dans les différentes régions du bulbe rachidien. Les parties atteintes de dégénération secondaire sont indiquées en rouge.

Fig. 9.

Coupe du bulbe rachidien au niveau de la partie inférieure de l'entre-croisement des pyramides, à une petite distance au-dessus de la cicatrice.

Fig. 10.

Coupe du bulbe entre les parties moyenne et supérieure de l'entre-croisement des pyramides.

Fig. 11.

Coupe du bulbe au niveau de la partie inférieure de l'olive.

Fig. 12.

Coupe du bulbe dans le voisinage de l'angle inférieur du quatrième ventricule.

Fig. 13.

Coupe du bulbe dans la région du nerf pneumogastrique.

Fig. 14.

Coupe du bulbe au niveau de l'extrémité supérieure de l'olive. La moitié droite du bulbe est seule représentée sur la figure.

Fig. 15.

Coupe du bulbe au niveau de l'origine apparente du nerf glosso-pharyngien. La région du pédoncule cérébelleux inférieur est seule représentée sur la figure.

Légende explicative des lettres qui se rapportent à toutes les figures.

f. c. deg. Faisceau cérébelleux dégénéré.
f. B. deg. Ilot dégénéré dans le cordon de Burdach.
n. f. G. Noyau du cordon de Goll.
n. f. B. Noyau du cordon de Burdach.
Py. Pyramides.
Ol. Olive.
n. l. Noyau antéro-latéral.
arc. Fibres arciformes superficielles.
C. c. p. Tête de la corne postérieure (substance gélatineuse).
r. a. V. Racine ascendante du trijumeau.
C. R. Corps restiforme.
i. p. c. Partie interne du pédoncule cérébelleux inférieur.
Les chiffres romains indiquent les nerfs crâniens.

Planche VI.

Les figures 1 à 3 se rapportent au chat II.

Fig. 1.

Coupe du bulbe rachidien portant sur la région inférieure et dorsale de la cicatrice (*t. c.*).

Fig. 2.

Coupe du bulbe portant sur la région supérieure et ventrale de la cicatrice (*p. m.*). L'adhérence cicatricielle a totalement disparu au niveau du cordon de Burdach, qui ne présente que l'îlot de dégénération secondaire proprement dit (*f. B. deg.*). Pour le reste, voir le texte.

Fig. 3.

Dégénération descendante (*deg. d.*) du cordon latéral entre les troisième et quatrième paires cervicales.

z. v., zone diffuse de larges tubes dégénérés situés dans la partie ventrale et externe du cordon latéral.

Fig. 4.

Schéma de la lésion du bulbe rachidien chez le chat III; explications dans le texte.

Les figures 5 et 6 représentent la distribution de la dégénération secondaire descendante chez le même animal, au-dessous de la première et au milieu, entre les troisième et quatrième paires cervicales.

Fig. 7.

Cellules contenues dans le foyer constaté chez le chat I (V. le texte, p. 260). Les dessins sont faits d'après des coupes fines non colorées et conservées dans la glycérine. A gauche les cellules sont isolées; à droite, les cellules sont représentées ensemble avec le précipité granuleux qui les sépare.

my., fragments de la substance myéline coagulée par les réactifs (Hartnack, syst. 8, ocul. 3; chambre claire de Nachet).

Fig. 8.

Cellules du même foyer dessinées d'après une coupe fine colorée par le carmin ammoniacal et montées dans le baume du Canada.

a., cellules plus petites.

b., cellules plus grandes contenant une ou plusieurs sphères tout à fait incolores. Même grossissement.

Fig. 9.

Altérations que l'on constate dans le cordon latéral à une distance de 2 à 3 millimètres environ au-dessus et au-dessous de la cicatrice. Les dessins sont faits d'après des coupes fines pratiquées après durcissement des pièces dans le mélange d'Erlicki.

a à *e.*, grands espaces de forme variée contenant dans leur intérieur des

fragments d'une charpente ramifiée qui fixe vivement le carmin et un précipité granuleux (*b* et *c*), ou de la substance myéline (*a* et *e*), ou encore des fragments de cylindre-axe *c* et *d*) ;

my., myéline ;

cy., cylindre-axe ;

ch., charpente ;

pr., précipité granuleux ;

tr., trabécule se détachant du bord de la lacune.

A l'exception du dessin *a*, fait d'après une préparation non colorée et conservée dans la glycérine, tous les autres dessins sont faits d'après des préparations colorées par le carmin et montées dans le baume du Canada.

f., espace contenant une cellule granulo-graisseuse (glycérine) ;

g., cellule analogue, mais examinée dans le baume du Canada ;

h. p., coupes transversales des espaces contenant des cylindres-axes tuméfiés (carmin, baume du Canada) ;

h., cylindre-axe d'aspect luisant, rigide et coloré d'une manière intense par le carmin ;

i., cylindre-axe analogue, mais à contour irrégulier, comme présentant des cassures ; dans la même lacune existent, en outre, deux fragments d'un corps allongé très faiblement coloré par le carmin et d'apparence granuleuse ;

k., cylindre-axe d'apparence moins rigide et de coloration moins intense ;

l., cylindre-axe qui est manifestement granuleux et qui a médiocrement fixé la matière colorante ;

m. n., cylindres-axes coupés obliquement, à peine colorés par le carmin et irrégulièrement granuleux ;

o. p., cylindres-axes d'apparence plus hyaline, à peine rougis par le carmin et présentant sur la coupe un pointillé fin et uniforme ;

q., fragment de cylindre-axe médiocrement grossi et plié en coude ;

r., fragment de cylindre-axe dont le diamètre est à peu près normal, mais qui est devenu granuleux et qui ne se colore que très faiblement par le carmin (Hartnack, syst. 7, ocul. 3).

Fig. 10.

Fragment de coupe transversale du cordon latéral de la moelle au niveau de l'îlot de dégénération secondaire (liquide d'Erlicki, carmin ammoniacal, baume du Canada).

a., tubes normaux ;

b., tubes dégénérés ;

c., cellules agrandies de la névroglie (Hartnack, syst. 8, ocul. 3).

IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE MÉDICO-LÉGALE DE LA PUTRÉFACTION,

Par **A. JOFFROY**,

Professeur agrégé, médecin de la Salpêtrière.

Malgré l'intérêt considérable que présente pour les médecins légistes l'étude de la putréfaction des cadavres, il n'existe dans la science que des données incomplètes et souvent contradictoires sur ce point; aussi la présente note a-t-elle pour but, non seulement de faire connaître une nouvelle observation de putréfaction rapide, mais d'indiquer quelques-unes des circonstances qui président à la production de ce phénomène.

Section complète de la partie antérieure de la protubérance par une hémorrhagie. — Putréfaction rapide du cadavre.

Le 22 février 1881, le nommé P..., âgé de 68 ans, mourait subitement dans un des dortoirs de Bicêtre. Cet homme avait été admis dans l'hospice à cause de son âge et d'un certain degré d'affaiblissement qui l'empêchait de gagner sa vie par le travail. Il était classé parmi les pensionnaires valides ; la veille de sa mort, on l'avait vu sortir dans les cours et il s'était couché comme à l'ordinaire. A cinq heures du matin, ses voisins s'aperçurent du décès sans que rien permît de supposer à quel moment de la nuit l'accident s'était produit.

Le 23 février, l'autopsie fut pratiquée à 9 heures du matin, c'est-à-dire vingt-huit heures après la constatation de la mort.

On trouve un foyer d'hémorrhagie récent, constitué par un caillot noi-

râtre, du volume d'une noix, ayant complètement sectionné la partie antérieure de la protubérance tout près des pédoncules cérébraux, séparant complètement le cerveau proprement dit du mésocéphale. Inférieurement, le foyer a envahi le quatrième ventricule dont le plancher se trouve désorganisé dans presque toute sa moitié supérieure jusqu'au niveau des racines des nerfs acoustiques.

Les ventricules moyen et latéraux renferment une petite quantité de sang.

Les hémisphères cérébraux sont absolument sains, tant à la surface que dans la profondeur. Il n'existe aucun foyer ancien ou récent.

Le cervelet est sain. Le bulbe et la protubérance ne renferment pas d'autres lésions que celles précédemment décrites.

Les artères de la base du cerveau ne sont que peu athéromateuses et présentent seulement quelques plaques indurées peu étendues.

L'examen attentif des artères ne permet pas de reconnaître la source de l'hémorrhagie; on ne voit sur leur trajet aucune dilatation anévrismale.

Le cadavre est dans un état de putréfaction très avancé et que n'explique ni la date de la mort, car les cadavres voisins ne présentent rien de semblable, même étant plus anciens, ni la température extérieure qui est descendue à près de 0 degré pendant la nuit et s'est élevée à 9 degrés centigrades pendant le jour.

La peau présente sur le ventre une coloration verdâtre et elle est sillonnée dans les parties déclives, sur les côtés du corps et sur les cuisses, par des sugillations. On remarque, en outre, de larges phlyctènes. La face est bouffie et violacée, le ventre est très ballonné, et la pression sur la peau, dans différents points du corps, donne lieu à une crépitation très nette.

Les viscères répandent l'odeur caractéristique de la putréfaction.

Les poumons sont congestionnés et verdâtres.

Dans le foie, la production de gaz fétides a creusé de grandes vacuoles, dont plusieurs ont les dimensions d'une aveline.

La rate présente sur toute sa surface de la périsplénite; elle est diffluente.

Les reins présentent des kystes multiples; ils sont verdâtres. L'urine recueillie dans la vessie est pâle et limpide; elle est manifestement albumineuse (chaleur et acide azotique), mais ne renferme pas de glycose.

Le cœur présente un peu de surcharge graisseuse, ses parois sont un peu épaisses; il n'y a pas de lésions valvulaires.

Nous rappellerons maintenant une observation analogue communiquée, le 28 octobre 1884, à la Société de médecine publique par M. E.-R. Perrin, et nous discuterons les opinions émises par cet auteur sur la cause de la putréfaction rapide.

Asphyxie par le charbon de bois. — Putréfaction rapide du cadavre.

Le 17 mai 1876, sur la réquisition du commissaire de police du quartier des Enfants-Rouges, nous étions invités à nous transporter dans une maison située place de la Rotonde-du-Temple, n° 8, à l'effet de constater les causes de la mort du nommé Lefebvre, Narcisse, âgé de 62 ans, marchand des quatre saisons, occupant dans ladite maison, au quatrième étage, un logement composé de deux pièces précédées d'un long et sombre couloir d'entrée. Avant de monter dans le susdit logement, des renseignements précis et rigoureux, pris par nous auprès du concierge et de plusieurs locataires, nous apprirent, tout d'abord, circonstance importante à noter ici, que Lefebvre avait été vu par eux vaquant à ses occupations habituelles moins de deux jours auparavant, et que sa mort ne pouvait sûrement remonter au delà. Cette mort volontaire était attribuée aux chagrins de Lefebvre, qui avait perdu sa femme récemment, et qui, lui-même, avait été frappé, un an auparavant, d'une hémiplégie incomplète dont il s'était d'ailleurs remis, ou à peu près, au bout de quelques mois. Il convient d'ajouter que Lefebvre était d'une conduite régulière et non adonné à la boisson.

Ces renseignements recueillis, nous procédâmes ensuite dans le logement aux constatations suivantes :

Le cadavre était étendu sur un lit, en décubitus dorso-latéral gauche, et recouvert d'un drap avec sa couverture et un édredon. L'attitude du corps, qu'un gilet de flanelle et une chemise enveloppaient seulement, était naturelle et rappelait celle d'une personne qu'une mort paisible serait venue surprendre pendant son sommeil. Mais ce qui nous frappa le plus vivement, à l'aspect du cadavre, ce fut son état prodigieusement avancé de putréfaction, qui rappelait celui d'un noyé qui aurait séjourné trente ou quarante jours dans l'eau. Or, nous l'avons dit plus haut, Lefebvre avait été vu vivant par des voisins quarante-huit heures au plus avant notre enquête.

Quoi qu'il en soit, voici quel était l'état de décomposition du corps : la face tuméfiée, les lèvres et les paupières énormément gonflées, leur coloration noirâtre, rappelaient l'aspect d'un nègre. Une sanie écumeuse et sanguinolente s'échappait des narines et de la bouche. Le tronc et les membres étaient le siège de larges plaques, plus accentuées dans les parties déclives, offrant une coloration d'un rouge cerise, comme cela arrive dans l'asphyxie par la vapeur de charbon. De nombreuses phlyctènes, ou bulles, remplies de gaz, existaient sur les diverses régions du tronc et des membres ; les plus volumineuses, de la largeur de la main, se remarquaient sur les côtés du tronc et de l'abdomen. Le pénis était énorme et infiltré, ainsi que le scrotum, dont le volume égalait au moins celui de la tête d'un fœtus à terme. Une ponction pratiquée sur la tumeur scrotale donna lieu à son affaissement presque instantané et à l'évacuation d'un gaz fétide.

Les phlyctènes, déchirées à l'aide des doigts, donnèrent également lieu à la même évacuation gazeuse. L'anus, ainsi que le matelas, à l'endroit correspondant, était souillé par des matières fécales demi-molles qui s'en étaient échappées.

Ajoutons que l'infiltration gazeuse avait également envahi le tissu cellulaire sous-cutané de toute la surface du corps. Sur quelque point, en effet, qn'on vînt à exercer une pression à l'aide des doigts, on déterminait une crépitation caractéristique.

Ce même état emphysémateux s'étendait aux cavités splanchniques elles-mêmes. Aussi la percussion du thorax et de l'abdomen donnait-elle, dans tous les points percutés, une sonorité exagérée.

M. E.-R. Perrin conclut en disant que, dans certains cas, il peut se produire, en moins de quarante-huit heures, chez un asphyxié par les vapeurs de charbon, et en dehors de certaines conditions de milieu ou de maladie bien connues, une décomposition cadavérique extraordinairement rapide, et d'autant plus insolite dans l'espèce, qu'elle est en contradiction avec l'opinion généralement admise en médecine légale, que, dans l'asphyxie par le charbon, cette décomposition putride est plutôt ralentie que hâtée.

Puis, passant à la recherche d'une explication satisfaisante d'une décomposition cadavérique aussi foudroyante, l'auteur émet l'opinion que l'on est obligé d'admettre « la présence d'un micro-germe spécial, hyperseptique par excellence, autre que celui de la putréfaction ordinaire, qui nous échappe aujourd'hui, mais que quelque jour, peut-être, l'école de Pasteur nous dévoilera ».

Nous ne saurions nous ranger à l'opinion émise par M. E.-R. Perrin, puisqu'on peut, chez les animaux, en les faisant mourir dans des conditions déterminées, et en dehors de toute infection microbienne venue du dehors, produire à volonté une putréfaction *excessivement* rapide, ou, au contraire, retarder ce phénomène pendant un temps fort long. Ce sont là des faits qui ont été mis en lumière par M. Brown-Sequard, et sur lesquels nous reviendrons plus loin.

Il nous semble du reste inutile de faire remarquer que nous n'entendons en aucune façon nier l'existence de toute relation entre la putréfaction et l'action de certains micro-organismes, et l'on sait, par exemple, que les cadavres des malades

qui ont succombé à certaines maladies infectieuses, telles que la variole, le charbon, etc., se putréfient avec une grande rapidité.

Mais ce n'est pas à cet ordre de faits que se rattachent l'observation de M. E.-R. Perrin, non plus que la nôtre, et nous rejetons pour elles l'explication qui placerait la cause de la rapidité de la putréfaction dans l'action d'un micro-germe spécial.

Il est une autre cause que l'on pourrait invoquer : c'est l'élévation de la température du corps dans les derniers moments de la vie et après la mort. Tout le monde sait, en effet, que le froid retarde et que la chaleur accélère la putréfaction; mais nous ne croyons pas que la température des cadavres, alors même qu'elle est très élevée, suffise à elle seule pour expliquer le cas précédent ni les cas analogues.

Quoique nous manquions de renseignements sur la température du nommé P..., au moment de la mort, nous acceptons volontiers que celle-ci était très élevée; mais s'il suffisait que la mort se produisît par hémorrhagie encéphalique avec grande élévation terminale de la température pour qu'il y eût putréfaction rapide du cadavre, le fait se produirait dans presque tous les cas d'hémorrhagie cérébrale rapidement mortels. Or, il n'en est pas ainsi, et nous allons le montrer par quelques exemples.

Vaste hémorrhagie cérébrale dans l'hémisphère droit. — Déchirure du noyau lenticulaire, de la couche optique, de la partie supérieure du pédoncule cérébral et d'une grande partie du lobe occipital. — Irruption ventriculaire, mort en quatorze heures. — Température élevée. — Conservation satisfaisante du cadavre trente-huit heures après la mort, pendant l'été.

Le nommé A...., âgé de 69 ans, admis à Bicêtre depuis le 23 juin 1879, était relativement valide, mais perdait ses urines depuis quelque temps.

Le 26 juin 1884, à 5 heures et demie du matin, étant au lit il eut une attaque d'apoplexie cérébrale, accompagnée de coma et de quelques convulsions des bras.

Examiné une heure après, il présentait tous les caractères d'une hémiplégie gauche complète : la face était intéressée; les membres étaient dans un certain état de raideur; soulevés, ils retombaient inertes. Il

semblait comprendre ce qu'on lui disait mais ne pouvait répondre, il tirait la langue, lorsqu'on le lui demandait.

A 6 heures et demie du soir, le malade était toujours dans le coma. Râle trachéal. Sueurs abondantes.

La température rectale était à 40° centigrades; le pouls à 120 pulsations et l'on comptait 44 respirations par minute.

A 8 heures du soir, le malade mourait.

L'autopsie fut faite trente-huit heures après la mort, le 28 juin, par un temps chaud.

Le cadavre est dans un état de conservation satisfaisant, il ne présente pas de putréfaction notable.

A l'examen du cerveau, on trouve une hémorrhagie considérable ayant pour point de départ la partie externe du noyau lenticulaire droit; à ce niveau existe une vaste déchirure du noyau, se prolongeant en arrière jusqu'au lobe occipital, et communiquant largement avec le ventricule qui est rempli de caillots. La couche optique est également déchirée par un foyer qui s'avance jusqu'à la partie supérieure du pédoncule cérébral droit.

Dans l'hémisphère gauche existent à la partie postérieure du noyau lenticulaire les traces d'un petit foyer ocreux.

Le mésocéphale ne présente rien de particulier.

Les viscères thoraciques et abdominaux ne présentent ni à leur surface, ni dans leur profondeur, de signes bien accusés de putréfaction.

Nous citerons encore l'observation suivante prise parmi d'autres que nous possédons :

Vaste hémorrhagie cérébrale dans l'hémisphère gauche. — Destruction d'une partie du noyau lenticulaire, de la queue du noyau caudé, de la couche optique et de la partie la plus antéro-supérieure du pédoncule cérébral. — Irruption ventriculaire. — Légères convulsions des membres supérieurs. — Température élevée. — Mort en onze heures. — Bon état de conservation du cadavre au moment de l'autopsie.

Admis à Bicêtre le 8 novembre 1882, le nommé S..., âgé de 61 ans, était atteint d'hémiplégie bilatérale avec contracture; il ne pouvait se tenir debout ni marcher; il parlait bien; il gâtait quelquefois.

Le 12 juin 1884, à 5 heures du soir, il eut une attaque avec perte de connaissance, légers mouvements convulsifs des membres supérieurs et vomissements.

Examiné à 7 heures du soir, le malade était dans le coma. Les membres supérieurs, droit et gauche, étaient contracturés; on pouvait vaincre la contraction à gauche et étendre le bras, tandis qu'à droite il était impossible de le faire.

Les mains étaient fortement fléchies, il en était de même des doigts qui résistaient aux tentatives de redressement.

Contracturés et en extension forcée, les membres inférieurs se soulevaient d'une seule pièce. Les pieds étaient en varus-équin.

A la piqûre, au contact, on n'observait point de réaction : la sensibilité était complètement abolie.

A ce moment, la température rectale était de 40°,4; trois heures plus tard, elle était montée à 41°,5.

A minuit et demi, la contracture disparaît à peu près complètement. Le pied gauche restait toujours en varus-équin,

La peau était brûlante; la température rectale de 42°,6, et le pouls donnait 156 pulsations par minute.

Le malade succomba à 4 heures du matin.

A l'autopsie, faite vingt-neuf heures après la mort, la rigidité cadavérique est complète et exige un effort assez marqué pour être vaincue.

La peau est blanche, sauf quelques taches violacées sur les parties les plus déclives.

En enlevant l'encéphale, on constate une imbibition sanguine très prononcée des méninges sur la convexité de l'hémisphère droit.

Cette imbibition se retrouve à la base dans toute son étendue; le cervelet, la protubérance et le bulbe sont baignés de sang.

Dans l'hémisphère cérébral gauche existe un foyer hémorrhagique considérable : son siège est situé en dehors et à la partie postérieure du noyau caudé.

L'hémorrhagie, après avoir détruit en grande partie le noyau lenticulaire, la queue du noyau caudé, la couche optique, la partie avoisinante du pédoncule cérébral correspondant, sans en produire la section complète, a fait irruption dans le ventricule latéral gauche qu'elle a distendu et déchiré à sa partie postérieure.

Les ventricules moyen et latéral droit sont également pleins de sang.

Dans l'hémisphère droit, on trouve à la partie postérieure du noyau lenticulaire un ancien foyer kystique de près d'un centimètre de dimension.

Le bulbe et la protubérance ne présentent aucune lésion.

Les artères sont assez athéromateuses, en particulier l'artère vertébrale.

Les viscères ne présentent aucun des caractères de la putréfaction.

Les poumons sont congestionnés et œdémateux.

Le cœur est surchargé de graisse, sans lésion valvulaire.

Le foie est normal; il n'est pas putréfié, quoiqu'il présente à sa base une tache verdâtre au niveau du lobe de Spiegel, tache qui est tout à fait superficielle et ne s'étend ni en surface ni en profondeur.

Les reins et la rate sont normaux et non putréfiés.

Nous venons de citer deux cas d'hémorrhagie cérébrale

ayant produit une grande déchirure du cerveau, et ayant donné lieu à une élévation considérable de la température (au moins chez le second malade, où l'on notait 42°,6 dans le rectum, quatre heures avant la mort). Ces deux faits ne sont pas isolés, et il nous serait facile d'en citer d'autres dans lesquels se trouveraient un traumatisme cérébral aussi étendu et une température également fort élevée, sans que pour cela on ait constaté que les cadavres de ces sujets se soient putréfiés avec une rapidité exceptionnelle.

Nous pouvons donc tirer de l'étude de ces faits les deux conclusions suivantes :

1° Il ne suffit pas qu'une hémorrhagie cérébrale détermine une déchirure étendue dans la masse encéphalique pour que le cadavre se putréfie rapidement;

2° Il ne suffit pas, pour amener une putréfaction rapide, que la température du corps soit très élevée au moment de la mort.

Nous ferons remarquer en outre que, dans la première observation d'hémorrhagie cérébrale que nous avons citée, où la température était de 40 degrés une heure et demie avant la mort, l'autopsie n'a été pratiquée que trente-huit heures après le décès, à la fin du mois de juin et par un temps très chaud. Il y avait donc là, incontestablement, beaucoup de circonstances favorables à une putréfaction rapide.

C'est le contraire qui se rencontrait chez notre malade mort d'hémorrhagie protubérantielle, puisqu'on observa une putréfaction très avancée au mois de février, vingt-huit heures après la mort, par une température assez basse (de 0 à 9°).

Ce n'est donc ni l'hémorrhagie cérébrale en elle-même, ni l'élévation de la température du corps au moment de la mort, non plus que l'élévation de la température ambiante qui donnent l'explication de la putréfaction rapide dans ces cas.

Serait-le siège de la lésion? et le fait se produirait-il toujours dans le cas d'hémorrhagie protubérantielle?

Il n'en est rien encore, comme le prouve le fait suivant d'hémorrhagie protubérantielle, que nous avons recueilli peu de temps après le premier.

Hémiplégie ancienne du côté gauche avec contracture, due à un ancien foyer d'hémorrhagie dans l'hémisphère cérébral droit. — Mort rapide, avec température élevée, par hémorrhagie de la protubérance. — Pas de putréfaction marquée du cadavre trente-quatre heures après la mort pendant l'été.

Le nommé Pl..., âgé de 48 ans, est entré à Bicêtre, il y a quatre ou cinq ans, pour une hémiplégie gauche, avec contracture très prononcée. Il y a impotence absolue du bras et de la jambe de ce côté. A droite, on constate une légère parésie permettant au malade de se servir de sa main droite pour boire, manger, jouer aux cartes, etc. La main et le bras droits sont assez fréquemment le siège de convulsions cloniques et toniques assez douloureuses; mais jamais ces attaques ne s'accompagnent de perte de connaissance. La marche est absolument impossible; on lève le malade, et il passe ainsi une partie de la journée assis sur une chaise. Il ne gâte pas. Le malade était complètement aphasique au moment de son entrée à Bicêtre, mais il a peu à peu retrouvé l'usage de quelques mots qui lui suffisent pour se faire comprendre. L'intelligence paraît affaiblie; cependant le malade aime beaucoup la lecture et, pendant toute la durée de son séjour à l'hospice, il a lu un grand nombre de volumes, s'attachant plus particulièrement à ceux qui présentent le plus d'intérêt.

Le 5 juin 1884, jour de sa mort, il a paru bien portant toute la journée, a pris ses repas, lu, joué aux cartes comme à l'ordinaire; on l'a couché, comme les jours précédents, à 7 heures et demie du soir. A 8 heures, il eut une attaque apoplectique avec convulsions toniques et cloniques des membres, projection de la langue et écume sanguinolente à la bouche.

A 9 heures, il est transporté à l'infirmerie, et l'on constate une perte absolue de la connaissance sans déviation de la tête ni des yeux; les pupilles sont égales et fortement contractées des deux côtés. L'attouchement des conjonctives ne détermine aucun réflexe de clignement. Le membre supérieur gauche est contracturé en extension, et l'on ne peut fléchir le coude; la main est en pronation exagérée, les doigts sont fortement fléchis dans l'attitude du poing fermé.

Le membre supérieur droit est dans la même position, mais la contracture y est moins prononcée et peut être vaincue soit au coude, soit aux doigts.

Les membres inférieurs sont également contracturés en extension; les deux pieds présentent, à un degré prononcé, la déformation du varus équin, mais on peut redresser les pieds et fléchir les genoux. Il se produit parfois un tremblement général des membres inférieurs, et le pincement de la peau détermine quelques légers mouvements.

La respiration est bruyante, stertoreuse, irrégulière, présentant le rhythme de Cheyne-Stokes, sans période d'apnée complète.

On compte 100 pulsations à la minute.

La température rectale est de 38°3'.

A 10 heures et demie, vomissements.

A 11 heures, il y a des périodes d'apnée durant environ 10 secondes, alternant avec des inspirations rapides et bruyantes pendant une durée à peu près égale. On constate une diminution notable dans le degré de la contracture.

Pouls, 136; température rectale, 40°9'.

A 1 heure, la contracture a presque disparu.

A 2 heures, il se produit quelques convulsions cloniques faibles et de peu de durée. Puis la contracture diminue encore, et le malade meurt à 3 heures du matin.

L'autopsie fut faite trente-quatre heures après la mort.

Le cerveau examiné ne montre sur l'hémisphère gauche aucune lésion superficielle.

Dans la profondeur, on trouve quatre cavités lacunaires, grandes comme des lentilles, de forme irrégulière, et occupant la partie supérieure du noyau lenticulaire.

Sur l'hémisphère droit, on note un peu d'atrophie de la partie la plus supérieure de la pariétale ascendante, dans une étendue de 2 centimètres environ. Là commence, sur un pli de passage, une plaque jaune qui, longeant le bord supérieur de l'hémisphère à une distance d'un centimètre et demi environ, contourne le pli courbe et descend jusque près de la pointe du lobe occipital, où elle atteint les dimensions d'une pièce de 2 francs.

Les lobes occipital et pariétal de l'hémisphère droit sont très atrophiés.

Dans la profondeur de l'hémisphère droit, on trouve un ancien foyer à teinte ocreuse, en partie kystique, occupant la moitié postérieure de la couche optique, du noyau lenticulaire et les parties voisines de la substance blanche, en particulier la plus grande partie du segment postérieur de la capsule interne.

Un autre foyer occupe la plus grande partie du lobe occipital.

La protubérance renferme un caillot récent, contenu dans une poche allongée, parallèle au plan du quatrième ventricule, et située en arrière des faisceaux pyramidaux. Ce foyer s'étend, en hauteur, des pédoncules cérébraux au sillon bulbo-protubérantiel.

Au niveau du sillon bulbo-protubérantiel et dans toute la hauteur de la protubérance, les faisceaux pyramidaux sont intacts, le foyer hémorrhagique étant tout entier situé en arrière de ces faisceaux, dans le champ moteur. Mais sur une coupe transversale faite au niveau de la partie antérieure de la valvule de Vieussens, le foyer se rapproche des pyramides pour y pénétrer partiellement au voisinage des pédoncules cérébraux; il se prolonge dans les pédoncules cérébelleux et même à gauche il pénètre un peu dans le cervelet, à une profondeur d'un

demi-centimètre environ. Une coupe transversale du bulbe, immédiatement au-dessus des olives, montre que le caillot ne va pas jusqu'à ce niveau. Le sang épanché a produit une imbibition qui, au niveau de l'aqueduc de Sylvius, se manifeste par une ecchymose située sur la ligne médiane.

Les poumons rouges, très congestionnés donnent issue, par la pression, à une écume sanguinolente assez abondante, mais ils ne sont nullement putréfiés.

Le sommet du poumon droit est infiltré de granulations tuberculeuses grises qui existent aussi au sommet du poumon gauche mais en moins grande quantité :

Le cœur est assez petit, vide de sang, flasque et mou. Pas d'insuffisance aortique ni d'athérome. Les orifices sont sains.

Les reins sont congestionnés. La rate est ferme, le foie sain.

Tous les organes dont nous avons parlé jusqu'à présent (encéphale, poumons, cœur, etc.) sont dans un bon état de conservation. Cependant on note à la partie antérieure du foie et à la face inférieure de la rate une large plaque verdâtre, mais tout à fait superficielle.

Les intestins, sauf la fin de l'iléon qui est gris verdâtre, sont en parfait état de conservation.

La peau présente seulement une teinte rouge violacée, dans les parties déclives, sans phlyctènes ni décollement épidermique.

Ainsi, voilà un homme qui succombe en quelques heures à une hémorrhagie protubérantielle, et trente-quatre heures après la mort, au mois de juin, par une température élevée, le cadavre présente à peine les premiers stigmates de la putréfaction; ce qui prouve d'une manière absolue que la putréfaction rapide observée chez notre premier sujet et dont nous cherchons le mécanisme ne se rattache pas uniquement au siège de l'hémorrhagie dans la protubérance.

Après avoir montré que la putréfaction hâtive ne recevait une explication suffisante ni de l'élévation de la température extérieure, ni de l'élévation de la température du sujet au moment de la mort, ni du fait d'une lésion protubérantielle, nous en arrivons enfin, pour expliquer ce phénomène, à parler des recherches de M. Brown-Séquard, sur les relations existant entre l'irritabilité musculaire, la rigidité cadavérique et la putréfaction [1].

[1] Brown-Séquard, Leçon croonienne (*Journal de la physiologie de l'homme et des animaux*, 1861, p. 266).

Cet éminent observateur pense que la rigidité cadavérique survient dès que l'irritabilité (excitabilité) musculaire cesse et il démontre expérimentalement que plus le degré de l'irritabilité musculaire est faible au moment de la mort, plus la rigidité cadavérique se produit et évolue rapidement pour être remplacée par une putréfaction à marche également rapide.

Parmi les diverses expériences faites par M. Brown-Séquard, nous rappellerons seulement les suivants :

En électrisant énergiquement une extrémité chez un animal, on produit dans ce membre une diminution de l'irritabilité musculaire et si alors on sacrifie l'animal, la rigidité cadavérique sera plus précoce dans ce membre que dans le membre symétrique, elle sera de plus courte durée, et suivie bien vite d'une putréfaction très marquée. Pendant ce temps, les choses se passeront inversement dans le membre symétrique où l'électrisation n'a pas diminué l'irritabilité musculaire.

Même résultat si l'électrisation porte sur tout le corps de l'animal. Je citerai textuellement les expériences suivantes :

« Cinq vigoureux cochons d'Inde, mâles et adultes, ayant été asphyxiés à l'aide d'une ligature appliquée autour de la trachée, quatre d'entre eux furent immédiatement électrisés ; le premier, à l'aide d'un appareil électro-magnétique très puissant, le second, avec un appareil moins puissant; le troisième, avec un appareil plus faible que le précédent; et le quatrième, seulement à l'aide d'un courant faible. Les électrodes étaient appliqués, l'un à la bouche, l'autre à l'anus. Voici les résultats de l'expérience chez les quatre animaux électrisés et chez le cinquième non électrisé.

	Durée de l'irritabilité musculaire.	Rigidité complète.	Durée de la rigidité.
1er cochon...	4 minutes	7 minutes	15 minutes
2e — ...	40 —	60 —	près de 1,200 m. (20 h.)
3e — ...	90 —	120 —	près de 3,600 m. (3 j.)
4e — ...	330 —	420 —	près de 8,600 m. (6 j.)
5e — ...	500 —	600 —	près de 11,500 m. (8 j.)

« La putréfaction se montra chez le premier animal en moins d'une heure après la mort et elle avait fait de grands progrès dès le lendemain ; chez les autres, la putréfaction se fit de plus en plus lentement. »

L'exercice musculaire prolongé et le surmenage avancent aussi énormément l'apparition de la rigidité cadavérique et de la putréfaction et parfois même la rigidité apparaît si vite et a une durée si fugace que Hunter avait pu croire qu'elle faisait souvent défaut chez les coqs tués à la fin d'un combat ou chez les animaux forcés à la chasse.

Enfin M. Brown-Séquard établit dans son intéressant mémoire que les convulsions ont une grande influence sur les phénomènes que nous étudions et que si elles surviennent dans les *derniers moments de la vie*, plus elles ont été violentes et ont duré longtemps, « plus la rigidité cadavérique se manifeste et disparaît rapidement, et plus aussi la putréfaction est prompte à paraître et progresse rapidement. »

Les choses se passeraient de la même manière, soit que les convulsions reconnaissent comme cause une lésion organique, soit qu'elles succèdent à l'introduction dans l'organisme d'un poison convulsivant. Nous rapporterons textuellement l'expérience suivante :

« Trois chiens, aussi semblables que possible l'un à l'autre, et en excellente santé, furent empoisonnés par de l'acétate de strychnine ; l'un en prit 10 centigrammes, un autre 5 centigrammes, et le troisième 1 centigramme 1/2. Le premier mourut presque immédiatement, le second au bout de 12 minutes, après avoir eu des convulsions pendant 7 minutes, et le troisième au bout de 21 minutes, après avoir eu des convulsions pendant 11 minutes.

	Durée de l'irritabilité musculaire.	Durée de la rigidité cadavérique.	Putréfaction.
1er chien.....	8 heures	19 à 20 jours	lente
2e —	2 h. 30 m.	5 —	rapide
3e —	30 minutes	moins de 1 —	très rapide

Ces faits si intéressants nous seront d'un grand secours

pour expliquer la différence si grande au point de vue de la rapidité de la production de la putréfaction dans des cas en apparence aussi semblables que les deux exemples d'hémorrhagie de la protubérance que nous avons cités. Disons-le de suite, nous pensons que dans un cas il y eût des convulsions violentes et plus ou moins prolongées pendant l'agonie, tandis que dans le second cas où le malade a été soigneusement observé par mon excellent interne M. Achard, les convulsions ont presque fait défaut dans les dernières heures de la vie. Au moment de l'attaque, elles furent très violentes mais de courte durée, et elles ne reparurent ensuite qu'une fois pendant quelques instants et ne consistèrent alors qu'en quelques secousses méritant à peine ce nom.

Il est vrai que dans notre première observation nous ne savons pas ce qui s'est passé; le malade valide la veille fut trouvé mort le lendemain sans que ses voisins très âgés et hémiplégiques aient rien remarqué pendant la nuit. Mais nous savons que les convulsions toniques et cloniques appartiennent à la symptomatologie des hémorrhagies de la protubérance et qu'en général elles sont très accusées. Sans doute Ollivier d'Angers est tombé dans l'exagération en les regardant comme devant toujours se montrer dans ces cas et notre deuxième observation est un exemple du peu de place qu'elles peuvent tenir dans le tableau symptomatologique, mais c'est plutôt là l'exception et d'ordinaire les hémorrhagies protubérantielles un peu volumineuses s'accompagnent de convulsions violentes pouvant précéder la mort de quelques instants seulement. Si maintenant nous rappelons que dans notre première observation d'hémorrhagie protubérantielle il y eût une déchirure complète, une sorte de section séparant entièrement le cerveau du mésocéphale et que le caillot était volumineux, on admettra que notre hypothèse est assez fondée quand nous supposons que ce malade a eu des convulsions violentes et généralisées dans le court intervalle qui a séparé la production de l'hémorrhagie et la cessation de la vie.

Si les choses se sont ainsi passées, nos deux observations peuvent se résumer de la façon suivante :

1er *cas*. Hémorrhagie de la protubérance, convulsions vio-

lentes et généralisées, mort, putréfaction rapide du cadavre.

2e *cas*. Hémorrhagie de la protubérance, absence presque complète de phénomènes convulsifs dans les derniers moments de la vie, mort, conservation du cadavre.

En résumé, les convulsions, quand elles se montrent peu de temps avant la mort, diminuent l'irritabilité musculaire, déterminent l'épuisement des tissus nerveux, et arrivent ainsi à accélérer considérablement l'apparition de la rigidité cadavérique et de la putréfaction. C'est là un fait important en médecine légale, et c'est sans doute par lui que l'on pourrait expliquer la plupart des cas de putréfaction rapide qui ont intrigué quelques observateurs.

RECUEIL DE FAITS.

HÉMORRHAGIE DE LA PROTUBÉRANCE

(OBSERVATION ET AUTOPSIE),

Par **Alix JOFFROY**, médecin de la Salpêtrière.

Nous avons recueilli ces jours derniers une nouvelle observation d'hémorrhagie de la protubérance, qui confirme les données théoriques que nous avons exposées dans le travail précédent.

En effet, la malade a succombé à une hémorrhagie de la protubérance, avec une température élevée, et quoique l'autopsie n'ait été faite qu'assez tardivement et que les conditions extérieures se soient trouvées très favorables à la putréfaction, le cadavre était dans un parfait état de conservation, trente-quatre heures après la mort. Or, pendant les seize jours que nous avons observé la malade, il ne s'est produit aucun phénomène convulsif.

Cette observation est du reste intéressante au point de vue de la symptomatologie, de la marche, de la durée, du diagnostic, et nous reviendrons sur tous ces points après avoir relaté les détails de l'observation clinique et nécroscopique.

La nommée B..., âgée de 61 ans, était bien portante, lorsque le 4 mars elle fut prise subitement sur la voie publique d'une perte de connaissance. On ne sait pas si, à ce moment, il se produisit des convulsions : des agents ramassèrent la malade, privée de sentiments, la mirent dans une voiture et la conduisirent à la Salpêtrière, où elle reprit connaissance une heure après l'ictus. A son arrivée à l'hôpital, elle était encore sans connaissance, les membres en résolution. Pendant le

trajet, il s'était produit des vomissements répétés, et une émission abondante d'urine. Quand la malade revint à elle, elle recouvra rapidement la parole ainsi que l'intelligence. Le lendemain, à la visite du matin, elle ne présentait d'autre trouble de la parole que la gêne de prononciation liée à un certain degré de paralysie faciale.

Motilité. — La malade présente une hémiplégie complète du côté gauche. Les membres supérieur et inférieur de ce côté sont en état de flaccidité et complètement impuissants, la patiente ne pouvant produire dans ces parties le moindre mouvement.

A la face, on observe les signes d'une paralysie bien prononcée du facial inférieur gauche, mais le facial supérieur est complètement indemne ainsi que le facial du côté opposé. Les mouvements des paupières des deux côtés se font librement, sans affaiblissement, il n'y a pas de ptosis, les pupilles sont égales, moyennement dilatées, présentant environ trois millimètres de diamètre; il n'y a ni diplopie, ni strabisme, ni nystagmus; la tête n'est pas sensiblement déviée d'un côté, non plus que les yeux : la malade regarde très bien du côté droit, mais peut-être a-t-elle plus de tendance à tourner la tête à gauche.

Le sens musculaire est complètement aboli dans les membres paralysés.

La température est un peu plus élevée dans les membres paralysés.

La température générale descendit le soir de l'attaque à 35°, 6, pour remonter le lendemain à la normale.

La malade gâte, mais elle est constipée et ne laisse échapper qu'une urine abondante; on ne put en recueillir, et, pour ce motif, l'urine ne fut pas examinée.

Les choses restèrent dans cet état pendant quelques jours, la température était normale, mais la malade, refusant toute espèce d'aliments, ne consentait à prendre que des boissons et encore en petite quantité : la déglutition se faisait assez bien.

Le 6 mars (3e jour), on remarquait sur la fesse du côté paralysé une petite plaque érythémateuse, et à la plante du pied, au niveau de la tête du cinquième métatarsien, une ampoule du volume d'une amande remplie d'un liquide incolore.

Le 10 mars (7e jour), la température était encore normale le matin, l'état général était toujours le même, mais à la plaque érythémateuse de la fesse avait succédé une exulcération épidermique de forme arrondie de 5 centimètres de diamètre, mettant à nu le derme de couleur rosée : la bulle du pied gauche présentait toujours le même aspect.

Le 11 mars (8e jour), l'eschare s'est agrandie du double en superficie sans gagner en profondeur; à sa périphérie, on observe des taches ecchymotiques. La température s'élève au-dessus de 38°.

Le 13 (9e jour), l'eschare mesure 8 centimètres de diamètre et commence à prendre une teinte noirâtre. La bulle indiquée précédemment au niveau de la plante du pied s'est résorbée sans s'ulcérer.

Le 15 (11e jour), on note encore une augmentation de l'eschare, dont le diamètre est de 14 centimètres ; elle présente, dans la plus grande partie de son étendue, une teinte noirâtre.

La malade est somnolente.

Le 18 mars (14e jour), on note que l'eschare a dépassé la ligne médiane et a rejoint une petite ulcération qui s'était produite les jours précédents à la partie supérieure de la fesse droite.

La malade est très assoupie, et ne répond que difficilement aux questions.

La température du soir dépasse 40°.

Pas de modification dans la distribution et les caractères de la paralysie.

Le 20 mars (16e jour), l'eschare est régulièrement arrondie, mesure 16 à 17 centimètres de diamètre ; en certains points de la périphérie, on obtient un sillon d'élimination.

La malade est dans le coma ; il y a des mucosités dans le pharynx ; la paralysie faciale inférieure gauche est très accusée, mais il n'y a aucun symptôme de paralysie faciale du côté droit.

Les paupières des deux yeux sont fermées. Il s'est produit progressivement une déviation de la tête et des yeux du côté gauche.

Le 21 mars (17e jour), la malade mourait à six heures du matin. La température étant la veille au soir de 40°,6.

Autopsie. — L'eschare fessière occupe toute l'épaisseur du derme, avec infiltration de tout le tissu cellulaire sous-cutané et d'une partie des muscles sous-jacents.

Les artères de la base sont très athéromateuses, en particulier les artères vertébrales, le trou basilaire et surtout les deux cérébrales postérieures.

Les méninges cérébrales sont congestionnées et œdémateuses et s'enlèvent facilement. Il n'y a aucune lésion ni superficielle ni profonde des hémisphères cérébraux.

Il existe dans la protubérance un foyer d'hémorrhagie, situé presque complètement à droite de la ligne médiane, occupant la moitié supérieure de la protubérance et se prolongeant, d'une part, dans le pédoncule cérébral droit, jusqu'au voisinage de la couche optique, et, d'autre part, dans le pédoncule cérébelleux moyen du même côté, jusqu'à son entrée dans le cervelet.

Autour d'un caillot sanguin ayant le volume d'un haricot, la substance nerveuse imbibée de sang est ramollie ; et c'est surtout ce ramollissement autour du foyer hémorrhagique qui empiète un peu sur la moitié gauche de la protubérance.

Dans la protubérance, le foyer est situé en arrière de la pyramide qui n'est que partiellement intéressée, et reste séparé du plancher du quatrième ventricule par un intervalle d'un demi-centimètre environ.

La majeure partie des fibres du pédoncule cérébelleux paraît détruite.

Dans le pédoncule cérébral, le centre du foyer occupe le locus niger et la portion la plus externe du faisceau pyramidal. Autour de cette lésion, le tissu est ramolli et infiltré de sang sur une étendue de plusieurs millimètres.

Les poumons présentent à droite une congestion œdémateuse très marquée des lobes inférieur et moyen; à gauche, une hépatisation très étendue du lobe inférieur : le tissu gagne rapidement le fond de l'eau.

Le cadavre, examiné le 20 mars à quatre heures de l'après-midi, 34 heures après la mort, la température minimum ayant été de 9° pendant la nuit, ne présente aucune trace da putréfaction à la surface du corps. Les viscères sont dans un bon état de conservation et ne présentent nulle part de taches verdâtres.

Cette observation comporte plusieurs remarques. En premier lieu, nous ferons observer que le début, la marche, la durée des accidents sont tout à fait semblables à ce que l'on observe dans nombre de cas de ramollissement ou d'hémorrhagie cérébrale. La perte de connaissance (avec ou sans convulsions?) l'hémiplégie *flasque* nettement limitée au côté gauche, avec intégrité absolue du mouvement et de la force musculaire dans le côté droit, l'existence de la paralysie du facial inférieur du même côté que l'hémiplégie des membres, l'absence du myosis, formaient un ensemble de symptômes que l'on rencontre habituellement dans l'hémorrhagie cérébrale.

Cependant il y a quelques particularités à noter : c'est ainsi que nous avons été frappés de voir que pour une hémiplégie aussi complète la perte de connaissance, après avoir été subite et totale, se soit promptement dissipée en laissant à la malade le libre usage de la parole, de la mémoire et de l'intelligence. Quelques heures après son attaque, la malade fournissait elle-même des renseignements qu'elle pouvait donner avec la plus grande lucidité et sans aucune fatigue cérébrale apparente.

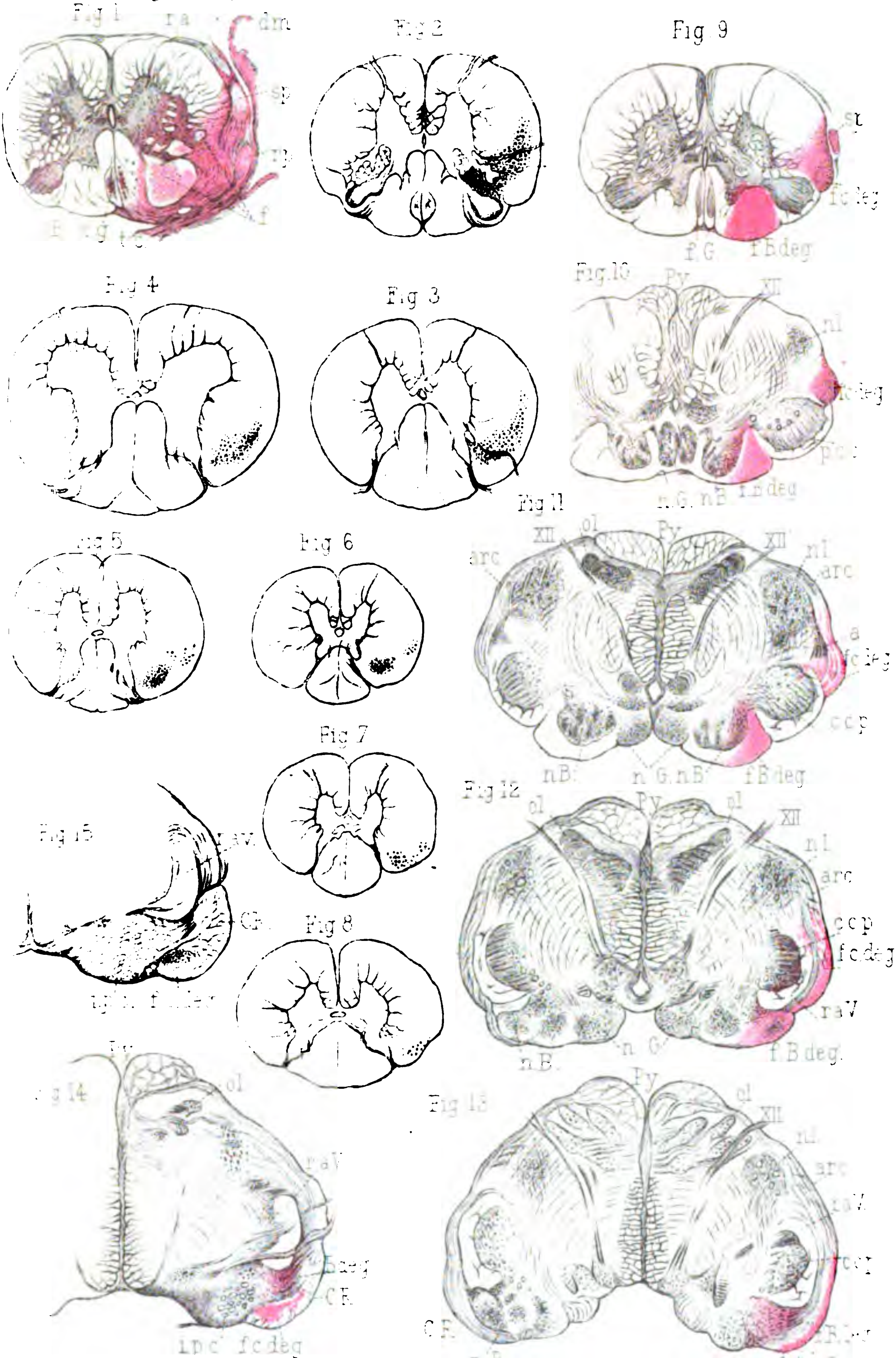
Notons également que pendant 12 jours au moins il ne se produisit pas de déviation notable de la tête et des yeux, et ce n'est qu'au quinzième jour de la maladie qu'il nous vint à l'idée qu'il y avait peut être une lésion de la protubérance ou des parties voisines, quand nous observâmes la rotation de la tête et la déviation des yeux du côté des membres paralysés.

Remarquons encore que la perte de connaissance s'accompagna de vomissements, qu'à aucun moment de la maladie il n'y eût de troubles spéciaux du cœur et de la respiration.

Pendant toute la durée de l'observation, l'hémiplégie a toujours été complètement flasque.

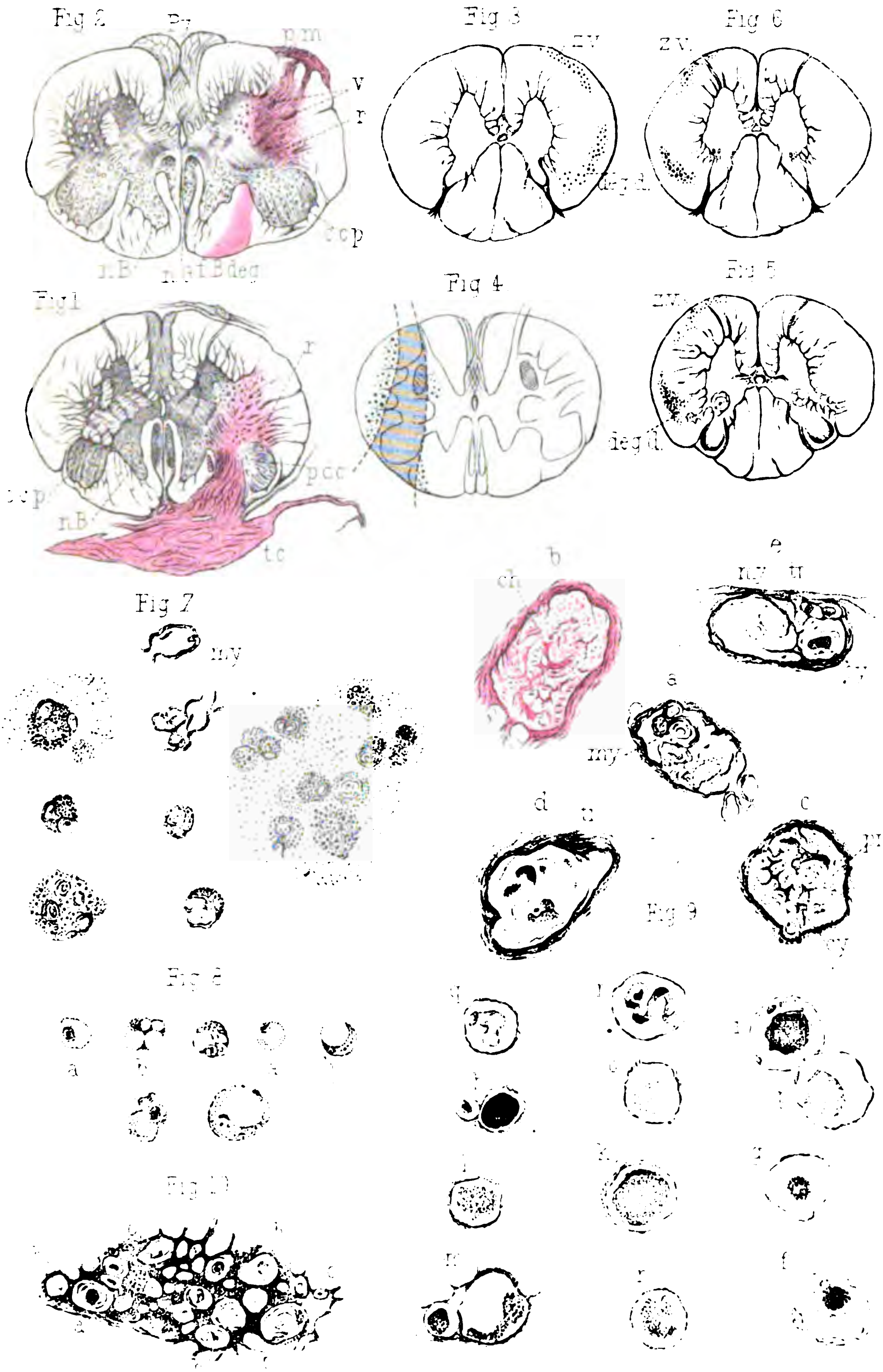
Notons, enfin, que la mort n'est survenue qu'au dix-septième jour, malgré l'étendue considérable de la lésion protubérantielle.

Paris. — Société d'Imp. PAUL DUPONT (Cl.) 76.4.96. *Le Gérant :* G. MASSON.



Loewenthal del

E Chelnier



M. Lœwenthal del.

G. Masson, Editeur

E. Oberlin Gr.

Decret d'intérêt public. Approb. de l'Acad de Médecine

ROYAT

EAU MINÉRALE NATURELLE

S'-MART, Goutte, Rhumatisme, Gravelle.
S'-VICTOR, Anémie, Chlorose, Voies respiratoires.
(FERRO ARSENIC[le])
CESAR, Dyspepsies, Gastralgies, Flatulences.
MÊMES EFFETS QU'AUX SOURCES
Caisses de 30 à 50 bout. 20 fr. et 30 fr. *franco* Gare ROYAT
Notices et Renseignements, 5, rue Drouot. PARIS

CHATEL-GUYON

Établissement Thermal
Bains à eau courante
Hydrothérapie, etc.

KISSINGEN *français*

Casino, Cercle
Concerts, Théâtre
Musique dans le Parc.

LA SOURCE GUBLER

désignée pour l'exportation parmi les 21 sources que l'Etablissement possède, est universellement employée par le monde médical contre les affections de :

ESTOMAC, FOIE, INTESTINS

VIN DE CHASSAING — Pepsine et Diastase

Dans son Rapport sur cette préparation (mars 1864), l'Académie de Médecine de Paris a déclaré qu'il n'y avait aucune incompatibilité chimique entre la Pepsine et la Diastase, et que l'association de ces deux ferments digestifs pouvait rendre des services à la Thérapeutique.

Depuis cette époque, le **Vin de Chassaing** a conquis dans l'art de guérir une place importante. La plupart des Médecins l'ont adopté et prescrit spécialement dans le traitement des *Dyspepsies*.

Peut-être, Monsieur le Docteur, avez-vous eu déjà l'occasion d'en prescrire l'emploi? Permettez-moi, dans tous les cas, de le placer sous votre patronage et de vous le recommander dans les cas de : *Dyspepsie, Gastralgie, Vomissements incoercibles, Diarrhée, Alimentation insuffisante, Convalescences, Perte de l'Appétit, des Forces, etc.*

(Dose : un à deux verres à liqueur à chaque repas.)

Chassaing

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

P. S. — *La Pepsine et la Diastase sont préparées par nous à notre usine d'Asnières (Seine). Nous serions heureux de vous y recevoir, et de vous faire juge des soins que nous apportons à la fabrication de nos produits et des efforts que nous avons faits pour arriver à la bonne préparation des ferments physiologiques.*

Sirop de Falières — Bromure de Potassium

Les Bromures de Potassium du Commerce sont souvent impurs et contiennent jusqu'à 30 et 40 °/₀ de carbonate de potasse, d'iodure de potassium et surtout de chlorure de potassium. L'Académie de Médecine de Paris l'a constaté lorsqu'en 1871 elle a donné, sur le rapport de l'un de ses Membres, M. le professeur Poggiale, son approbation exclusive au mode de préparation et de purification du Bromure de Potassium soumis par M. Falières.

Cette préparation a donc le mérite de vous offrir un Bromure de Potassium absolument pur. Chaque cuillerée à bouche contient 2 grammes de Bromure, une cuillerée à dessert 1 gramme, une cuillerée à café 50 centigrammes.

Vous en obtiendrez de bons résultats partout où l'emploi du Bromure de Potassium est indiqué.

Bromure de Potassium granulé de Falières

Chaque Flacon contient 75 grammes de sel *pur* et est accompagné d'une cuiller-mesure contenant 50 centigrammes. Cette préparation a le double avantage d'être économique et de permettre au malade de faire sa solution au moment du besoin et en se conformant à la prescription de son médecin.

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

Sur votre demande, nous nous empresserons de vous adresser le Rapport de M. Poggiale, soumis à l'Académie de Médecine et approuvé par elle.

Phosphatine Falières

Aliment des plus agréables et pouvant entre les mains des Médecins être un excellent adjuvant de la médication phosphatée. Il vous rendra de bons services :

Chez les enfants, surtout au moment du sevrage ; chez les femmes enceintes ou nourrices ; chez les vieillards et les convalescents.

(Une cuillerée à bouche contient 25 centigr. de Phosphate de chaux pur et ASSIMILABLE).

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES
de
J. P. LAROZE
PHARMACIEN
2. Rue des Lions-Saint-Paul, Paris.

Sirop Laroze
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

Ordonné avec succès depuis 40 ans contre les *Gastrites, Gastralgies Douleurs et Crampes d'Estomac, Digestions lentes,* etc.

Sirop Sédatif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES
au Bromure de Potassium.

Pour combattre avec efficacité, toutes les affections nerveuses, *Épilepsie, Hystérie, Névroses, Agitations, Insomnies* et *Convulsions* des enfants, pendant la dentition.

Sirop Dépuratif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES
à l'Iodure de Potassium.

Spécifique certain des *Affections Scrofuleuses, Tuberculeuses, Cancéreuses* et *Rhumatismales,* des *Tumeurs blanches,* et de toutes les *Affections du sang* et de la *Peau.*

Sirop Ferrugineux
D'ÉCORCES D'ORANGES & DE QUASSIA AMARA
au Proto-Iodure de Fer.

Le meilleur mode d'administrer le fer, sans crainte des pesanteurs de tête, fatigues d'estomac ou diarrhées, dans le traitement de l'*Anémie,* la *Chlorose,* la *Chloro-Anémie,* etc., etc.

Dépôt à Paris : **26, rue des Petits-Champs.**

Rapport favorable de l'Académie de Médecine

VINAIGRE PENNÈS
ANTISEPTIQUE, HYGIÉNIQUE

Guérit les affections de la peau. Préserve des maladies épidémiques et contagieuses. Purifie l'air chargé de miasmes. Précieux pour les soins intimes et hygiéniques du corps.

Éviter les Contrefaçons en exigeant Timbre de l'État.

DÉTAIL : RUE DES ÉCOLES, 49, ET TOUTES LES PHARMACIES
GROS : 2, Rue Latran, PARIS

BAIN DE PENNÈS
HYGIÉNIQUE, RECONSTITUANT, STIMULAN
Remplace **Bains alcalins, ferrugineux sulfureux,** surtout les **bains de mer**
Éviter contrefaç. en exig' timbre de l'É
Gros : 2, r. Latran, Paris. Détail : t^es Pharmacie

BŒUF DEFRESNE
Poudre de Viande Pancréatinée
DEFRESNE
FOURNISSEUR
DE LA MARINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

La moitié du **Bœuf-Defresne** est transformée en *Peptone.* Dans la seconde moitié, les fibres striées sont éclatées et désagrégées, elles ont perdu de leur cohésion, elles sont pénétrées d'emblée par les sucs digestifs.

Toujours assimilé, le **Bœuf-Defresne** peut être administré à dose massive, 300 à 500 gr. dans les 24 heures, sans crainte de vomissements ni de diarrhée, la dose ordinaire est de 2 à 4 cuillerées par jour. — Très succulente, la *Poudre de Viande Pancréatinée* rend non seulement savoureux les potages et purées de pommes de terre et de lentilles, mais elle concourt à leur digestion et à celle des aliments gras.

PRIX : 4^f LA BOITE DE 250 GR. — Envoi d'Echantillons franco.

DEFRESNE, Auteur de la Pancréatine et de la Peptone, Rue de la Verrerie, 56.

Détail : 2, rue des Lombards; — BOUSQUIN-DUBOIS, 26, galerie Vivienne, et principales Ph^ies.

Paris. — Société d'imprimerie PAUL DUPONT, 41, rue J.-J. Rousseau (Cl.) 76 *bis.* 4.86.

DIX-HUITIÈME ANNÉE N° 4 15 Mai 1886

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

DIRECTEURS :

MM. BROWN-SÉQUARD, CHARCOT, VULPIAN

DIRECTEUR ADJOINT :

M. A. JOFFROY.

TROISIÈME SÉRIE. — TOME SEPTIÈME. — 1886
N° 4, AVEC 3 PLANCHES.

Sommaire du N° 4

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I. Appareil simple destiné à mesurer la quantité totale d'acide carbonique exhalé par les petits animaux, par M. ARLOING. 321
II. La méthode expérimentale appliquée à l'étude des substances médicamenteuses (La spartéine, étude physiologique et clinique), par MM. LABORDE et LEGRIS. 346
III. Sur un cas d'ascite chyleuse (Démonstration de la realité de cette variété d'ascite), par M. I. STRAUS (PL. VII). 367
IV. Les bacilles dans la tuberculose miliaire, tuberculose glomérulaire du rein, par M. RAY. DURAND FARDEL (PL. VIII) 393
V. La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon, par M. L. BARD 406

RECUEIL DE FAITS.

I. Tumeur mélanique de la plante du pied, par M. YERSIN (PL. IX) . 421
II. Angiome de la base de la langue, par M. YERSIN (PL. IX). . . . 428

(Planches VII, VIII et IX.)

Table analytique des matières contenues dans le tome VII (3e série, 1886). 433
Table, par noms d'auteurs, des mémoires originaux et des travaux originaux publiés sous le titre « Recueil de faits » 447
Table des planches. 448
Titre du Tome VII.

PARIS
G. MASSON, ÉDITEUR
120, Boulevard Saint-Germain et rue de l'Éperon
EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

Toutes les communications relatives à la rédaction doivent être adressées à M. le Dr JOFFROY, professeur agrégé à la Faculté de médecine, médecin de la Salpêtrière, 3, rue Godot-de-Mauroi, à Paris.

ÉPILEPSIE - HYSTÉRIE - NÉVROSES

Le **SIROP de HENRY MURE** au ***Bromure de Potassium*** (*exempt de chlorure et d'iodure*), expérimenté avec tant de soin par les Médecins des hospices spéciaux de Paris, a déterminé un nombre très considérable de guérisons. Les recueils scientifiques les plus autorisés en font foi.

Le succès immense de cette préparation bromurée en France, en Angleterre, en Amérique, tient à la pureté chimique absolue et au dosage mathématique du sel employé, ainsi qu'à son incorporation dans un sirop aux écorces d'oranges amères d'une qualité très supérieure.

Chaque cuillerée de **SIROP de HENRY MURE** *contient 2 grammes de bromure de potassium.*

Prix du Flacon : 5 francs.

Henry MURE, Phien à Pont-St-Esprit (Gard). — PARIS, Phie LEBEAU, 16, rue Richelieu,

ET DANS TOUTES LES PHARMACIES

GOUDRON
FREYSSINGE
Liqueur non alcaline

CRESSON
IODÉ de MAITRE
Tonique résolutif

QUASSINE
FREMINT
Apéritif — Diurétique

Décret d'intérêt public. Approb. de l'Acad. de Médecine

ROYAT

EAU MINÉRALE NATURELLE

S'-MART, Goutte, Rhumatisme, Gravelle.
S'-VICTOR, Anémie, Chlorose, Voies respiratoires.
(FERRO ARSENIC[le])
CÉSAR, Dyspepsies, Gastralgies, Flatulences.
MÊMES EFFETS QU'AUX SOURCES
Caisses de 30 à 50 bout. 20 fr. et 30 fr. *franco* Gare ROYAT
Notices et Renseignements, 5, rue Drouot, PARIS

CHATEL-GUYON

Etablissement Thermal
Bains à eau courante
Hydrothérapie, etc.

KISSINGEN *français*

Casino, Cerc[le]
Concerts, Th[re]
Musique dans le Parc

LA SOURCE GUBLER

désignée pour l'exportation parmi les 21 sources que l'Ét[ablissement] possède, est universellement employée par monde médical contre les affections de :

ESTOMAC, FOIE, INTESTINS

SIROP DE DIGITALE DE LABÉLONYE

Employé depuis plus de trente ans par les médecins de tous les pays contre les diverses **Maladies du cœur, Hydropisies, Bronchites nerveuses, Coqueluches, Asthmes,** enfin dans tous les troubles de la circulation.

DRAGÉES DE GÉLIS ET CONTÉ

AU LACTATE DE FER

Approuvées par l'Académie de Médecine de Paris, qui deux fois, à vingt ans d'intervalle, a constaté leur supériorité sur les autres ferrugineux, et leur efficacité contre les maladies qui ont pour cause l'appauvrissement du sang.

ERGOTINE ET DRAGÉES D'ERGOTINE

de BONJEAN

(*Médaille d'Or de la Société de Pharmacie de Paris*)

La solution d'***Ergotine Bonjean*** est un des meilleurs hémostatiques (Ergotine 10 gr., eau 100 gr.); pour injection hypodermique, l'addition de 20 centigr. acide salicylique assure la conservation de cette solution. — Les ***Dragées d'Ergotine Bonjean*** sont employées pour **faciliter le travail de l'accouchement** et **arrêter les Hémorrhagies** de toute nature.

Dépôt Général : ***LABÉLONYE,*** *99, rue d'Aboukir,* ***Paris***

SE TROUVENT DANS LES PRINCIPALES PHARMACIES DE CHAQUE VILLE

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

APPAREIL SIMPLE DESTINÉ A MESURER LA QUANTITÉ TOTALE D'ACIDE CARBONIQUE EXHALÉ PAR LES PETITS ANIMAUX,

Par M. **ARLOING.**

Il est souvent indispensable de déterminer les modifications que subit la combustion du carbone dans l'organisme des animaux sains ou malades. L'étude de ces modifications n'est vraiment efficace qu'autant qu'elle est faite pendant un temps assez prolongé pour être sûr qu'elle ne sera pas momentanément troublée par les manipulations ou l'instrumentation de l'expérimentateur.

L'idéal est donc d'enfermer l'animal dans un espace clos où il respirera comme dans son véritable logement, à la condition qu'il recevra une quantité d'air pur nécessaire à ses besoins, que cet air sera entraîné hors de l'espace au fur et à mesure qu'il sera vicié et que, pendant ce trajet,

il se débarrassera de l'acide carbonique qu'il aura reçu de la respiration cutanée et pulmonaire.

La Physiologie possède des appareils qui permettent de poursuivre des recherches dans les conditions sus-indiquées.

Letellier et Boussingault (*Ann. de physique et de chimie*, t. XI, p. 186 et 433) sont les premiers qui aient appliqué ce principe à l'étude de la respiration des tourterelles.

L'aération permanente de la chambre pendant la durée de l'expérience ne fournit pas directement la quantité d'oxygène consommé, comme dans l'appareil clos de Regnault et Reiset (*Ann. de physique et de chimie*, t. XXVI, p. 299); mais elle a l'avantage d'éviter l'accumulation de la vapeur d'eau et des autres produits de la respiration cutanée et pulmonaire dans l'enceinte où respirent les sujets.

Pettenkofer et Voit ont perfectionné considérablement l'appareil de Letellier et Boussingault. Leur appareil a d'abord été construit pour recevoir un homme ou des animaux de grande taille. Les organes sont assez nombreux pour doser l'eau, l'acide carbonique, l'hydrogène, le gaz des marais contenus dans les produits de la respiration. Tout fonctionne avec une exactitude remarquable. Ainsi, dans une expérience de contrôle faite en brûlant des bougies dont la composition élémentaire avait été déterminée par l'analyse, on obtint, en dix heures, 2,000 grammes d'acide carbonique au lieu de 2,000^{gr},5 qu'elle aurait dû donner.

L'appareil de Pettenkofer figure dans plusieurs stations agricoles de l'Allemagne. Il peut recevoir de grands animaux, comme le cheval et le bœuf, ou des lots de moutons. Actuellement, on installe un de ces immenses appareils à l'École vétérinaire de Lyon, avec quelques modifications apportées par M. Chauveau.

L'appareil de l'inventeur, outre la chambre parfaitement étanche, comprend : deux gazomètres aspirateurs pour déterminer le renouvellement de l'air, un saturateur et un grand compteur à gaz situés sur le trajet du courant d'air principal; de plus, une pompe aspirante et foulante pour emprunter un courant dérivé au courant principal et le pousser dans des

pipettes à baryte; un second compteur, des soupapes à mercure, etc., pour mesurer et régler la marche de cette petite masse d'air. Les aspirateurs et la pompe sont mus par une machine à vapeur, une machine hydraulique ou une forte machine à gaz.

Il s'agit, on le voit, d'une grande et coûteuse installation.

Voit songea à réduire l'appareil de Pettenkofer pour l'expérimentation sur le chien et le lapin. Il a donné une description et un dessin de son appareil dans *Zeistsch. f. Biol.*, t. XI, p. 532 et 126. Nous ne reproduisons pas cette description. Le lecteur pourra se reporter aux indications bibliographiques que nous venons de donner. Il s'assurera que, malgré la simplification apportée par Voit, l'appareil que propose ce physiologiste est très compliqué, nécessite une installation permanente et entraîne des difficultés d'exécution que l'on ne peut pas surmonter dans tous les laboratoires.

Burdon-Sanderson (*Manuel du laboratoire de physiologie*, par Burdon-Sanderson, Michael Foster et Lauder-Brunton, 1884, p. 205) indique la manière de construire un appareil pour doser l'acide carbonique émis par le rat ou le cochon d'Inde. L'auteur détermine le déplacement de l'air par une trompe de Bunsen, supprime le compteur à gaz, et absorbe l'acide carbonique contenu dans tout le volume d'air qui a traversé la chambre à respiration. La description sommaire que donne M. Burdon-Sanderson ne permet pas de juger la précision avec laquelle peut fonctionner cet appareil.

En résumé, nous étions en présence d'appareils fort perfectionnés, sans doute, mais d'une installation difficile et dispendieuse. Bon nombre de laboratoires étaient donc privés des avantages d'un procédé d'investigation physiologique très important, parfois même indispensable à la solution de certains problèmes de biologie. Nous nous sommes appliqué à construire un appareil économique, dans des conditions faciles à réaliser dans tous les laboratoires de recherches, et assez précis pour fournir des résultats dignes de confiance, surtout en ce qui concerne la quantité d'acide carbonique exhalé par les animaux.

Cet appareil a déjà fonctionné en 1883 et 1884 dans les

laboratoires de l'École vétérinaire et ceux de la Faculté des sciences de Lyon. Dans un travail ultérieur, nous montrerons le parti que nous en avons tiré.

I. — *Description de l'appareil.*

L'appareil se divise en deux sections. La première comprend la chambre à respiration et tous les organes nécessaires pour faire circuler dans cette chambre un volume d'air connu, privé d'acide carbonique, et sous une pression sensiblement égale à la pression atmosphérique. La seconde se compose de plusieurs organes dont le but est de dériver une partie minime, mais parfaitement déterminée, de ce volume d'air, à la sortie de la chambre à respiration, en l'obligeant à traverser une série de tubes à potasse où elle abandonne l'acide carbonique qu'elle renferme.

Première section. (Voy. *fig.* 1 : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.)

Chambre à respiration. — Nous avons définitivement adopté une chambre vitrée, ayant la forme d'un parallélipipède couché horizontalement, ouvert par la face inférieure. Les vitres sont fixées sur un bâtis en fer. La chambre mesure $0^m,60$ de longueur, $0^m,40$ de largeur et $0^m,35$ de hauteur. Sa capacité est donc de 84 litres.

Elle repose au fond d'une rainure de 1 centimètre et demi de profondeur creusée dans un fort plateau de chêne (*d*, *fig.* 1) et à moitié remplie de mercure. Les rapports entre les bords de la chambre et le plateau sont, par conséquent, établis de manière à interrompre de ce côté toute communication avec l'extérieur.

La portion du plateau qui forme le plancher de la chambre est excavée et entaillée de façon à rassembler l'urine qui sera répandue à la surface en un seul point d'où elle s'écoulera, au dehors, dans le flacon F (*fig.* 1).

Toutefois, l'animal ne repose pas directement sur le sol en bois. Au-dessus de celui-ci est étalée une lame de zinc percée de trous nombreux qui peuvent livrer passage à l'urine et

retenir les excréments solides. Cette lame s'enlève facilement pour les besoins du nettoyage.

Afin d'éviter le refroidissement du sujet, au contact du plancher métallique de son logement, on dispose un lit d'étoupe ou de coton dans un coin de la chambre. Les animaux oublient rarement de s'en servir,

L'accès de la chambre s'établit par la disjonction de ses bords inférieurs d'avec le plateau de chêne. Cette opération présentant quelque difficulté en raison du poids du bâtis en fer et des vitres, nous avons suspendu la chambre à une corde *c* qui s'infléchit sur une poulie et se termine par un contrepoids. Un léger effort suffit pour la soulever ou pour l'abaisser.

L'air extérieur est amené dans la chambre par le tube adducteur 4; il en sort par le tube abducteur 5. Ces tubes sont engagés dans d'excellents bouchons de caoutchouc et ceux-ci, dans des orifices de 2 centimètres de diamètre percés dans les arêtes métalliques de la chambre près de deux angles dièdres opposés en diagonale. Ils sont en laiton et mesurent 8 millimètres de diamètre (*fig.* 2).

Afin d'assurer le renouvellement de l'air dans tous les points de la chambre, nous avons divisé le tube adducteur (*a*, *d*, *fig.* 2) en deux branches (*c*, *d*, *fig.* 2) qui longent, en bas, une grande et une petite face. Les branches se terminent en cul-de-sac ; mais elles sont percées d'un nombre considérable de très petits orifices. De même, le tube abducteur (*a*, *b*, *fig.* 2) possède deux branches horizontales *c*, *f*, longeant les autres faces de la chambre, et de plus, une branche verticale (*g*, *fig.* 2) qui puise l'air à tous les points de la hauteur du logement.

Avant de gagner la chambre, l'air extérieur s'est débarrassé de l'acide carbonique qu'il renferme en circulant à travers 4 flacnos (1, 1', 1'', 1''') chargés de fragments de ponce concassée, imprégnés d'une solution de potasse. Une éprouvette témoin (2, *fig.* 1), contenant de l'eau de chaux ou de l'eau de baryte, indique si cette opération a été complète.

Enfin, un thermomètre (*t*, *fig.* 1), enfoncé dans le quatrième

flacon, donne la température de l'air avant qu'il serve à la respiration du sujet.

Par mesure d'économie, on pourrait, comme nous l'avions fait au début de nos essais, remplacer cette chambre métallique entièrement vitrée par une caisse en bois, à couvercle mobile, et vitrée seulement sur l'une de ses faces. Les joints de la caisse seront parfaitement mastiqués. Le couvercle sera fixé à l'aide de quatre vis de pression, et, pour que la fermeture soit hermétique, les bords de la caisse seront garnis d'un tube de caoutchouc qui s'aplatira sous la pression du couvercle.

Quel que soit le soin que l'on apportera à la construction de cette caisse, elle n'isolera jamais aussi bien l'animal de l'air ambiant que la chambre vitrée renversée sur le mercure. Celle-ci aura l'avantage, dans un laboratoire de recherches, de pouvoir servir à l'étude de la respiration des plantes et des modifications que la lumière blanche et les rayons du spectre impriment aux combustions organiques.

Trompe aspiratrice et compteur à gaz. — L'air de la chambre à respiration est mis en mouvement par le jeu d'une trompe en verre fixée sur une prise d'eau (10, *fig.* 1). Dans notre laboratoire, cette trompe fonctionne sous une pression de 20 à 22 mètres d'eau et aspire environ 200 litres d'air à l'heure.

La trompe est reliée au tube abducteur de la chambre par des tubes en verre réunis par des joints de caoutchouc (7, 9, *fig.* 1), sur le trajet desquels on interpose un compteur à expérience (8, *fig.* 1). Le compteur à gaz indique à tout instant le volume d'air qui a traversé la chambre à respiration, moins la petite quantité que l'on a dérivée à travers les organes de la deuxième section de l'appareil.

Au sortir de la chambre à respiration, l'air appelé par la trompe se rend dans un tube de verre (6, *fig.* 1), ouvert aux extrémités, couché horizontalement sur un support en fer S. A l'extrémité gauche, le tube est fermé par un bouchon de caoutchouc dans lequel passe un thermomètre T qui donne la température de l'air échauffé au contact de l'animal. A l'ex-

trémité droite, il se continue avec le tube (7), qui se porte vers le compteur à gaz. Sur sa longueur, il est muni de deux tubulures latérales : l'une communique avec le tube abducteur (5) de la chambre à respiration, l'autre, avec la deuxième section de l'appareil.

L'intérieur de ce tube est donc le lieu où l'on puise, à chaque instant, dans le courant principal, l'air dont on absorbe l'acide carbonique.

Il résulte des détails qui précèdent que la chambre à respiration est ventilée à raison de plus de 3 litres par minute. L'aspiration qui détermine le mouvement de l'air est satisfaite aussitôt grâce à la largeur des voies d'introduction; aussi la pression dans la chambre reste-t-elle sensiblement égale à la pression ambiante. On constate tout au plus, à son intérieur, l'existence d'une dépression de quelques millimètres d'eau.

Telle est la première section de l'appareil.

DEUXIÈME SECTION. (Voy. *fig.* 1 : 11, 12, 13, 14.)

L'énorme volume d'air qui parcourt la chambre à respiration serait difficilement débarrassé de tout l'acide carbonique qu'il entraine. Il traverserait les liquides absorbants avec une trop grande rapidité et en bulles trop volumineuses pour céder tous les produits de la combustion organique.

Conséquemment, cette partie importante de l'expérience se poursuivra avec plus de précision et de perfection sur un petit volume d'air. On empruntera donc une partie du courant principal; mais il faudra que l'emprunt s'effectue à tous les instants de l'expérience, sinon les résultats s'éloigneraient de la moyenne cherchée.

Pour atteindre ce but, nous branchons un aspirateur gradué sur le courant d'air principal.

Aspirateur gradué. — C'est un récipient cylindrique en zinc (13, *fig.* 1), dont les parois sont maintenues rigides par des cerceaux en fer distribués convenablement à sa face interne. Son diamètre est de $0^m,25$; sa hauteur, de $0^m,80$.

Il est muni, à son extrémité inférieure, d'un robinet de cuivre (r). La paroi supérieure porte deux tubulures : l'une

est garnie d'un tube en T qui permet de faire communiquer l'intérieur du cylindre, tantôt avec l'air extérieur par le tube de caoutchouc (*p*), tantôt avec un manomètre à mercure (*m*); l'autre admet un tube de verre, terminé par une pointe effilée qui arrive jusqu'au voisinage du fond et rattaché extérieurement au courant principal par les tuyaux 12 et 11.

On lira le niveau de l'eau dans l'aspirateur sur le tube latéral (G, *fig.* 1), préalablement gradué par demi-litre.

Tel qu'il est construit, l'aspirateur joue en même temps l'office de compteur à gaz et permet de se passer d'un de ces instruments encore passablement coûteux.

On remarquera peut-être la forme élancée de l'aspirateur et l'on se demandera s'il n'eût pas été moins embarrassant en lui donnant une plus petite hauteur et un plus fort diamètre.

Nous répondrons qu'il y a de sérieux avantages à préférer la forme élancée, car elle donne plus d'écartement aux divisions du tube gradué et permet une détermination plus exacte du volume d'eau qui s'écoule en un temps donné.

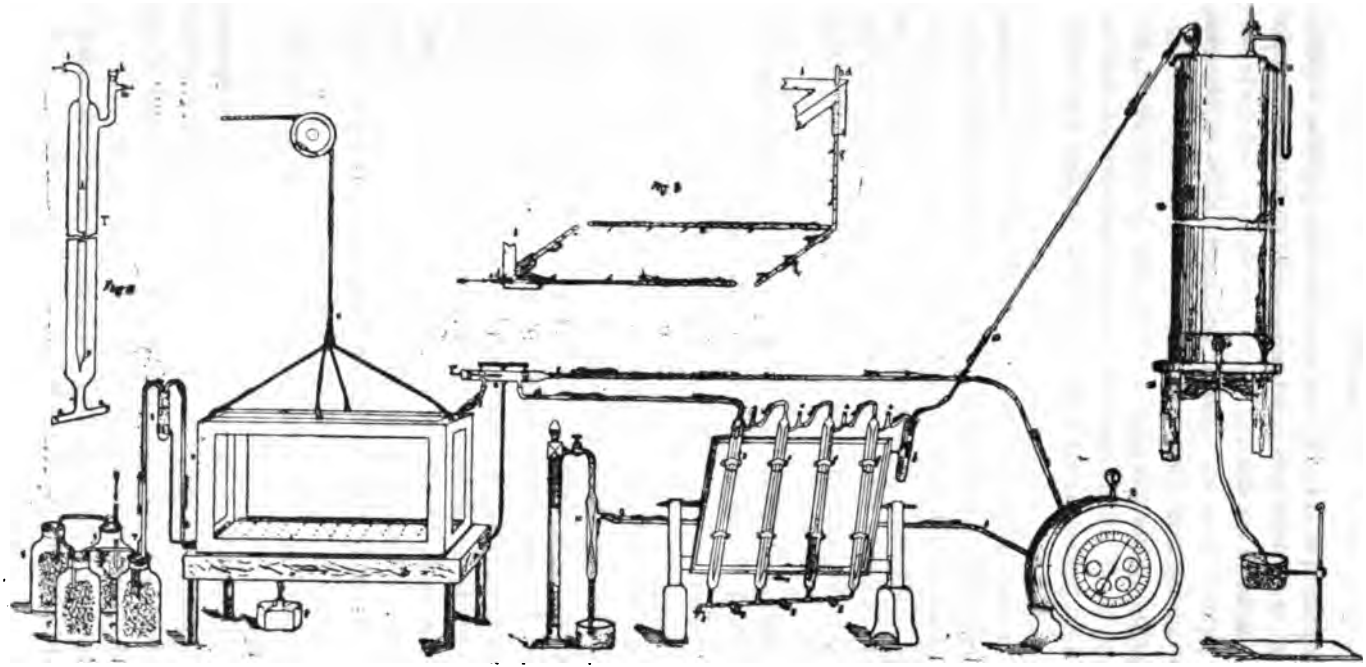
L'aspirateur entraîne le mouvement du courant d'air dérivé par la dépression qui s'établit dans sa partie supérieure sous l'influence de la chute de l'eau qu'il contient. Pour obtenir une dépression plus considérable, on installe l'aspirateur sur un support (14, *fig.* 1) élevé de 1 mètre à $1^m,20$ au-dessus de la table où repose le reste de l'appareil.

Le robinet (*r*) est garni d'un tube de chute en caoutchouc, de $1^m,30$ à $1^m,40$ de longueur, terminé par un ajutage en verre, étiré en cône.

On fait varier la section de l'ajutage à volonté en cassant le cône à différents points de sa longueur.

L'extrémité inférieure du tube de chute doit être constamment immergée. On l'enfonce donc dans un vase (*o*) plein d'eau. On a soin de placer celui-ci sur un support mobile à l'aide duquel on l'abaisse ou l'élève plus ou moins. Cette manœuvre est utile, à un moment donné, pour régulariser la marche de l'aspirateur.

Pipettes destinées à l'absorption de l'acide carbonique. — Sur le trajet du tube à parois rigides qui relie l'aspirateur au



courant principal (11, 12), on interpose les pipettes à potasse (*a*, *a'*, *a''*, *a'''*), destinées à retenir l'acide carbonique emporté par le courant d'air dérivé.

Ces pipettes sont au nombre de quatre. Elles se transmettent successivement l'air déplacé par l'aspirateur.

En principe, chaque pipette est un tube de verre de 0^m, 40 de longueur sur 0^m, 02 de diamètre, rempli aux deux tiers d'une solution de potasse dans laquelle on fait circuler l'air bulle à bulle.

Si l'on veut bien se reporter à la figure 3 où l'on a représenté les détails d'une pipette, on constatera que l'air est conduit au fond de l'éprouvette par le tube adducteur *t*, *t'*; qu'il sort par l'extrémité *p*, traverse la solution de potasse sous forme de bulles et vient à la partie supérieure du gros tube T. De là, il passe dans la pipette voisine par la branche adductrice *m*.

Comme l'air circule dans les pipettes sous une dépression de 0^m, 10 à 0^m, 12 de mercure, on serait exposé à voir pénétrer l'air dans leur partie supérieure, si l'on n'avait pris soin de supprimer les bouchons et de faire souder les parois de la pipette aux tubes adducteur et abducteur.

Toutes les pipettes sont disposées de la même manière à leur extrémité supérieure. En bas, elles offrent quelques différences. La seconde et la troisième (*a'*, *a''*, *fig.* 1) se terminent par deux tubulures horizontales (*n*, *n*, *fig.* 3) qui permettent de les faire communiquer entre elles et avec les pipettes *a* et *a'''*. La première (*a*, *fig.* 1) diffère des précédentes par l'allongement et l'inflexion de la tubulure gauche, dispositions qui favorisent le remplissage ou la déplétion des pipettes. La quatrième (*a'''*, *fig.* 1) n'offre qu'une tubulure du côté gauche parce qu'elle ne communique qu'avec une seule pipette, la troisième.

Les pipettes sont fixées sur une planchette rectangulaire, en bois, parallèlement et de telle façon que leur extrémité inférieure trace les différents points d'une ligne oblique dirigée de haut en bas et de droite à gauche (voy. 12, *fig.* 1).

Cette disposition permet, à un moment donné, de vider aisément toutes les pipettes.

Pour le maniement de l'appareil, il est indispensable que l'extrémité des pipettes dépasse le bord de la planchette, en haut et en bas. Il est bon aussi que les pipettes soient distantes de $0^m,08$ les unes des autres.

Les quatre pipettes peuvent être converties en un système de vases communiquant à l'aide de tubes de caoutchouc que l'on fixe sur les tubulures inférieures (voy. *fig.* 1, *n*, *n*, *fig.* 3). Mais si l'on aplatit ces tubes avec des pinces, chaque pipette devient indépendante et fonctionne comme un simple flacon laveur.

Les pipettes se transmettent successivement l'air qu'elles ont reçu par les tubes de caoutchouc qui s'étendent de la tubulure latérale (*fig.* 3) au tube adducteur (*fig.* 3) de la pipette suivante.

Lorsqu'on désire vider les pipettes ou équilibrer la solution de potasse à l'intérieur, on ouvre les tubulures supérieures (1, *fig.* 3), que l'on tient fermées avec d'excellents bouchons de caoutchouc dans d'autres circonstances.

Le tube adducteur de la première éprouvette (*a'*, *fig.* 1) est mis en communication avec l'origine du courant dérivé par le tube 11 (11, *fig.* 1). Le tube abducteur de la dernière plonge dans un flacon témoin *b* (12, *fig.* 1) chargé d'eau de chaux ou d'eau de baryte. Ce dernier est relié à l'aspirateur par le tube 12, 12.

Il est bon, pour éviter l'osmose gazeuse, d'établir les communications entre les différentes pièces qui composent la seconde partie de l'appareil avec des tubes de verre. On n'adoptera le caoutchouc que dans des points où il sera impossible de l'éviter.

La planchette 12 (*fig.* 1), qui supporte les pipettes à potasse, est montée sur un axe appuyé, à ses extrémités, sur deux montants en bois. On peut incliner plus ou moins la planchette sur les montants. Comme il est utile, dans certains cas, de régler assez minutieusement l'inclinaison, la planchette est munie sur sa face postérieure d'un levier coudé que l'on actionne délicatement avec la vis qui apparaît au bord inférieur (v, *fig.* 1).

Thermomètre à maxima et à minima. — L'appareil doit être accompagné d'un thermomètre à maxima et d'un thermomètre à minima, parce qu'il est utile de connaître les changements que subit la température ambiante pendant la durée des expériences.

Adaptation de l'appareil au dosage de la vapeur d'eau. — Tel que nous venons de le décrire, l'appareil est disposé pour déterminer seulement la quantité d'acide carbonique abandonné par l'animal.

Si l'on désirait doser simultanément la quantité d'eau exhalée par le sujet, il suffirait d'apporter à la disposition de l'appareil quelques modifications fort simples :

1° On dessécherait l'air avant son entrée dans la chambre à respiration, en substituant la ponce sulfurique à la potasse dans les flacons 1″ et 1‴ de la figure 1 ;

2° L'eau de la respiration serait retenue dans des tubes en U chargés de ponce sulfurique placés sur le courant dérivé (11, *fig.* 1) près de son origine, puis dosée en poids;

3° Avant de traverser les pipettes où il doit abandonner son acide carbonique, l'air serait de nouveau saturé de vapeur d'eau et, pour cela, parcourrait d'autres tubes en U remplis de ponce humectée.

On le voit, l'adaptation demanderait simplement l'addition de quelques tubes en U, et la substitution de la ponce sulfurique à la potasse dans deux flacons situés sur le trajet de l'air dans lequel respirera le sujet soumis à l'expérience.

II. — *Mode d'emploi.*

PREMIÈRE SECTION.

L'usage de la première portion de l'appareil est facile et exige peu d'explications.

Choix de l'animal. — La taille de l'animal sera proportionnée aux dimensions de la chambre. Celle que nous avons décrite est fort bien appropriée à la taille du lapin, à plus forte raison à celle du cobaye et du rat blanc. On choisit un animal vigoureux, en bonne santé, et on a soin de le peser

exactement avant de l'introduire dans son nouveau logement.

Chambre. — Le sol doit être nettoyé, lavé et séché avant chaque expérience. On s'assure que les trous du plancher métallique et le tube par lequel s'échappe l'urine sont parfaitement libres.

L'animal est déposé sur le sol de la chambre. On dispose autour de lui une provision de pain, un lit de coton ou d'étoupe.

On abaisse ensuite la caisse vitrée, de manière à faire plonger ses bords inférieurs dans le mercure.

Il ne reste plus qu'à établir la communication : d'une part, entre le tube adducteur de la chambre à respiration et les flacons destinés à arrêter l'acide carbonique de l'air ambiant; d'autre part, entre le tube abducteur, le compteur et la trompe.

Trompe et compteur. — Aussitôt que les communications sont établies, on lance l'eau dans la trompe, après avoir, au préalable, enregistré les indications fournies par les cadrans du compteur.

Quant à la trompe, on la fait immerger dans l'eau par son extrémité inférieure, comme on le fait pour toute trompe qui doit actionner l'air par aspiration. Son débit peut varier. Toutefois, il importe que la quantité d'acide carbonique ne soit jamais au-dessus de 0,0008 à 0,0010 dans l'air de la caisse. Si l'aspiration est trop considérable, elle détermine un courant d'air dans lequel l'animal est exposé à se refroidir sans aucun profit pour le résultat de l'expérience.

En ventilant la chambre de notre appareil à raison de 150 litres par heure, la température ambiante étant de 15°, la vapeur d'eau exhalée par le cobaye ou le rat ne s'est jamais condensée sur les parois.

Le regard pouvait donc à tout moment plonger dans l'intérieur de la chambre et suivre tous les changements qui surviennent dans les attitudes et les mouvements de l'animal.

DEUXIÈME SECTION.

L'emploi de la deuxième section exige des explications plus nombreuses.

Remplissage de l'aspirateur. — Une fois installé sur son support, l'aspirateur n'est plus dérangé. On le remplit en faisant communiquer son robinet inférieur (*r*) avec celui d'une fontaine par l'intermédiaire du tube de caoutchouc qui sert à l'écoulement. L'eau est de la sorte refoulée dans le récipient, pendant que l'air qui le remplit s'échappe par la branche verticale (*p*) du tube manométrique, branche que l'on ouvre en desserrant une pince à vis qui la maintient habituellement fermée. Lorsqu'il est plein, on replace la pince; on ferme le robinet inférieur; on adapte l'ajutage en verre à l'extrémité libre du tube d'écoulement, et on le rattache à son support.

Remplissage des pipettes à potasse. — Cette opération implique, au préalable, la préparation d'une solution de potasse.

Nous conseillons une solution au dixième.

Il est indispensable de déterminer la quantité d'acide carbonique fixée par la potasse avant le passage du gaz de la respiration. Pour économiser du temps, nous avons pris le parti de préparer deux litres de solution à la fois, de sorte qu'un seul dosage renseigne sur les qualités d'une quantité de potasse nécessaire à dix expériences.

On atteint ce résultat à la condition de conserver la solution potassique à l'abri de l'acide carbonique de l'air. La tubulure médiane est surmontée d'un tube en verre urcéoliforme, rempli de couches alternatives de ouate et de chaux sodée. La tubulure latérale est prolongée par un tube coudé à angle droit, interrompu en son milieu par un tube de caoutchouc. En inclinant le flacon, la solution s'écoule par la tubulure latérale; l'air extérieur entre au fur et à mesure, après s'être débarrassé de son acide carbonique, en filtrant à travers la chaux sodée.

Quand on a puisé la quantité de solution nécessaire, on écrase le tube de caoutchouc avec une pince serre-fine avant de redresser le vase et de le faire reposer sur son fond.

Supposons maintenant que l'on veuille charger les pipettes. On commence par déboucher la branche ascendante abductrice (1, *fig.* 3) des quatre pipettes, en enlevant le bouchon de caoutchouc, pour établir une communication avec l'extérieur;

on desserre ensuite les pinces qui aplatissent les tubes de caoutchouc jetés, en bas, d'une pipette à l'autre, afin de transformer les pipettes en un système de tubes communicants; puis, on adapte le tube de déversement du réservoir à potasse à la partie inférieure de la première pipette (*a*, *fig.* 1). On n'a plus qu'à soulever et à incliner ce réservoir pour faire passer son contenu dans le système des pipettes.

La solution s'élève graduellement dans chaque pipette. Quand elle en a rempli les trois quarts et qu'elle a pris un niveau uniforme, on pince le tube de caoutchouc près de la première pipette; on pince également le tube abducteur du réservoir, que l'on met ensuite de côté.

Lorsque le remplissage est terminé, il faut isoler les pipettes les unes des autres et de l'air extérieur. Pour cela, il suffit de serrer de nouveau les pinces (K, *fig.* 1), et de replacer avec soin les bouchons de caoutchouc.

On fera bien de marquer sur les éprouvettes le niveau qui répond à un volume de solution potassique convenable pour faire une bonne expérience et de ne pas s'en éloigner lorsqu'on renouvellera la solution. On s'épargnera ainsi le souci de mesurer chaque fois la quantité de potasse nécessaire à une absorption. Nous nous sommes arrêté, dans nos expériences, au chiffre de 240 centimètres cubes.

Flacon témoin (12, *b*, *fig.* 1). — C'est un tube de 100 centimètres cubes, dont le bouchon est traversé par deux tubes; l'un, effilé, descend jusqu'auprès du fond; l'autre s'arrête à la partie supérieure. On le charge au dernier moment avec 80 grammes d'eau de chaux ou d'eau de baryte filtrée.

Mise en marche. — On établit rapidement les communications entre l'origine du courant dérivé et le tube adducteur de la première éprouvette, et entre le tube abducteur du flacon témoin et la partie supérieure de l'aspirateur.

On note le niveau de l'eau dans le tube gradué de l'aspirateur; on relève les chiffres fournis par les différents cadrans du compteur; on inscrit la température extérieure; puis on laisse s'écouler une certaine quantité d'eau de l'aspirateur

de manière à le mettre prêt à entraîner de l'air à travers les pipettes au premier signal.

Cette opération consiste, en définitive, à amorcer l'appareil, en déterminant une dépression dans la partie supérieure de l'aspirateur dont l'évaluation est fournie immédiatement par le manomètre. On prend soigneusement note de la hauteur de la colonne manométrique.

Lorsque tout est prêt, on prend l'heure et on ouvre simultanément le robinet de la trompe et celui de l'aspirateur. Au même instant, le courant d'air principal et la dérivation s'établissent avec régularité.

Réglage de la marche du courant d'air dérivé. — Nous avons déjà dit que le courant d'air emprunté au courant principal devait traverser lentement et régulièrement la solution de potasse sous la forme de petites bulles indépendantes. Ce sont les conditions qui garantissent l'absorption complète de l'acide carbonique et l'identité entre la composition moyenne de l'air soumis à l'analyse et celle de toute la masse gazeuse dans laquelle l'animal a respiré.

On obtient ce résultat, en donnant à l'extrémité de tous les tubes par où s'échappe le gaz, à son arrivée dans les pipettes à absorption, dans le flacon témoin et dans l'aspirateur, une très étroite section. L'air ne peut sortir de ces tubes que finement divisé en bulles sphériques. On empêche à celles-ci de se réunir ensuite et de se confondre en bulles plus volumineuses, en ralentissant leur marche par plusieurs moyens de régulation.

Ainsi, on modifie la succion de l'aspirateur, en élevant ou en abaissant plus ou moins le niveau de l'orifice d'écoulement (*o*, *fig.* 1). La hauteur de la colonne de chute doit équilibrer à peu près la colonne mercurielle du manomètre. C'est par la rupture successive et alternative de cet équilibre que l'air du courant dérivé est appelé dans l'aspirateur.

Lorsque l'équilibre se rompt au détriment de la colonne de chute, l'air extérieur pénètre par l'ajutage, monte à travers le liquide de l'aspirateur pour satisfaire à la dépression qui règne à la partie supérieure et l'appareil est désamorcé.

On échappera à ce désagrément en immergeant l'ajutage

dans un réservoir d'eau (*o*, *fig.* 1). Si la dépression est un instant supérieure à la hauteur de la colonne de chute, l'eau du réservoir satisfait momentanément à la dépression, et l'aspiration ne tarde pas à se rétablir régulièrement.

La solution potassique forme, dans chaque pipette (*a*, *a'*, *a''*, *a'''*, *fig.* 1), une colonne dont la pression au-dessus de l'orifice du tube adducteur doit être surmontée par l'air dérivé pour que celui-ci s'échappe bulle à bulle. Nous pouvons modifier cette résistance dans de larges proportions.

On se souvient que les pipettes sont fixées sur une planchette (12, *fig.* 1), que cette planchette est mobile autour de deux tourillons qui passent sensiblement par le milieu de sa hauteur. En conséquence, on peut donner à la planchette telle position que l'on jugera convenable, depuis la verticale jusqu'au voisinage de l'horizontale. La vis (v, *fig.* 1) permet d'obtenir sans ébranlement des changements de position très minimes.

En résumé, la régulation est obtenue : 1° en modifiant le diamètre de l'orifice d'écoulement de tous les tubes situés sur le trajet du courant, mais notamment du tube plongé dans l'aspirateur; 2° en changeant le niveau de l'orifice d'écoulement de l'aspirateur; 3° en modifiant l'obliquité des pipettes à potasse.

L'appareil doit permettre de faire passer à travers les appareils à absorption le plus grand volume d'air possible. Plus le rapport entre le volume du courant dérivé et celui du courant principal sera petit, moins grandes seront les erreurs auxquelles on est toujours exposé quand on rapporte au volume total les chiffres obtenus en opérant sur un volume partiel.

Nous avons dérivé environ 1 litre par heure sur 100 litres, ce qui est énorme, si on compare ce chiffre à celui de Pettenkoffer, 1/2 litre par heure sur 15 à 16 mètres cubes. Mais le flacon témoin nous a appris que notre système de pipettes était capable de retenir tout l'acide carbonique qui le traversait pendant une période de dix à quatorze heures.

Fin d'une expérience. — Lorsque l'expérience doit durer

plusieurs jours, on partage ce laps de temps en périodes diurnes et nocturnes à peu près égales. Toutefois, si l'on désirait suivre plus attentivement les changements qu'éprouve l'exhalation de l'acide carbonique, on diviserait le jour de vingt-quatre heures en quatre périodes de six heures.

Quand on est arrivé à la fin de l'une de ces périodes, on arrête simultanément la circulation de l'air dans la chambre à respiration et dans les pipettes à potasse. Pour cela, on ferme au même moment le robinet de la trompe à eau et le robinet de l'aspirateur.

On relève aussitôt : 1° l'heure; 2° les indications fournies par les cadrans du compteur, par le tube gradué et le manomètre de l'aspirateur, enfin par les thermomètres extérieurs.

On s'empresse aussi de séparer la caisse vitrée de son socle en bois, afin de ne pas maintenir le sujet dans une atmosphère confinée.

Lorsque ces indications et ces précautions sont prises, on retire la solution potassique des pipettes. Cette opération est très simple : on ouvre la branche supérieure des pipettes, on desserre les pinces qui les isolent à la partie inférieure, puis on fait communiquer la tubulure inférieure de la première pipette (*a*, *fig.* 1) avec l'intérieur d'un flacon à large goulot dont le bouchon est traversé par deux tubes de verre. Dès que cette communication est ouverte, le contenu des pipettes se déverse graduellement dans le flacon, en circulant à l'abri de l'air.

Enfin, on profite du moment où la circulation est libre à travers les pipettes pour laver leur face interne avec un courant d'eau distillée.

Si l'expérience doit prendre fin, on dégage l'animal et on le pèse; si elle doit continuer, on se hâte de charger à nouveau les pipettes avec la solution potassique dont la teneur en acide carbonique est connue; on procède, en un mot, à toutes les manœuvres que nous avons indiquées au début de cette description, et on établit le mouvement de l'air dans la chambre et dans les pipettes.

Lorsque le tout est en marche, on se met en devoir de dé-

terminer la quantité d'acide carbonique fixée par la potasse pendant la période précédente.

Dosage de l'acide carbonique. — Nous déplaçons l'acide carbonique fixé sur la potasse en traitant par l'acide sulfurique ; nous recueillons le gaz sous une éprouvette graduée, et nous en déterminons exactement le volume, à l'exclusion de celui de tout autre gaz, en l'absorbant de nouveau par la potasse sur la cuve à analyse.

Les deux premiers temps de cette opération se font à l'aide de la pompe à mercure.

Nous avons dit précédemment que la quantité de solution potassique contenue dans les éprouvettes était connue. Nous en portons une partie seulement dans la pompe à mercure. Nous l'avons fixée au sixième de la quantité totale, c'est-à-dire à 40 centimètres cubes.

L'opération se fait avec une seringue graduée dont le corps de pompe est tout en verre. Nous introduisons ensuite 40 centimètres cubes d'une solution d'acide sulfurique au quart. L'effervescence se produit. On chauffe néanmoins à 65-67° le récipient où la réaction a lieu, pendant que, par quelques coups de pompe, on fait passer le gaz qui se dégage dans l'éprouvette graduée *ad hoc*.

On pourrait se contenter de transporter l'éprouvette graduée sur la cuve à mercure, et lire directement le volume du gaz extrait par cette manipulation. Mais, comme la potasse aurait pu retenir d'autres gaz parmi ceux qui l'ont traversée, comme l'air extérieur a pu venir se mélanger à l'acide carbonique pendant l'extraction, il vaut mieux, pour éviter des erreurs, absorber l'acide carbonique par la potasse, comme s'il s'agissait de l'analyse d'un mélange gazeux. En procédant de la sorte, on fait immédiatement la preuve de son opération.

Rapporter le volume d'acide carbonique extrait au volume exhalé par l'animal. — On obtient le volume d'acide carbonique contenu dans le courant emprunté au courant d'air de la chambre à respiration, en retranchant du chiffre obtenu plus haut la quantité d'acide carbonique fixée par la potasse avant

son introduction dans l'appareil et en multipliant la différence par 6, rapport du volume de potasse soumis à l'analyse au volume total.

Ici, on ne doit pas oublier une correction importante. Le volume réel de l'air dérivé n'est pas fourni par la graduation de l'aspirateur. Effectivement, ce gaz s'est accumulé dans l'aspirateur sous une dépression qui a décru insensiblement du commencement à la fin de l'expérience ; de plus, la température de l'atmosphère ambiante a varié pendant la durée de celle-ci. Il faut donc corriger le chiffre indiqué par l'aspirateur, en prenant pour base une dépression et une température moyennes aux maxima et aux minima.

Voilà pourquoi il est très important de noter exactement la hauteur du manomètre et de consulter les thermomètres au commencement et à la fin d'une période.

Il est facile, d'après cela, de trouver la quantité d'acide carbonique entraînée par l'unité de volume, le litre, par exemple.

On peut se dispenser de faire, par le calcul, la correction relative à la dépression manométrique. Pour obtenir le volume vrai, il suffira de plonger le tube d'écoulement de l'aspirateur dans un récipient rempli d'eau et d'élever celui-ci au niveau du robinet inférieur (*r*, 14, *fig.* 1). L'eau du récipient entrera dans l'aspirateur jusqu'à ce que la pression soit égale au dedans et au dehors. A ce moment, on lira le volume de l'air sur le tube gradué de l'aspirateur.

Reste maintenant à déterminer la quantité d'acide carbonique entraînée par la masse d'air qui a circulé dans la chambre à respiration.

Cette masse est égale au nombre de litres et de fractions de litre indiqué par le compteur à gaz, augmenté du volume dérivé par l'aspirateur. On voit de suite, sans qu'il soit nécessaire de l'indiquer, le calcul très simple qui donnera le volume total de l'acide carbonique exhalé par l'animal pendant une période de l'expérience.

Ramener ce chiffre à l'unité. — Si l'on fait ces expériences sur une série d'animaux de la même espèce ou d'espèces

différentes, comme ils n'ont pas tous le même poids, il en résulte des chiffres assez disparates qui n'éveillent pas dans l'esprit des idées bien nettes sur les modifications que subit la respiration d'un sujet à l'autre, ou dans des conditions différentes.

Il faut donc ramener ces chiffres à l'unité, en les rapportant à 1 kilogramme de poids vif de l'animal en expérience. Le poids de l'animal étant connu, cette dernière partie des calculs est d'une très grande simplicité.

III. — *Modifications de l'appareil pour éviter toute interruption dans l'expérience.*

On a pu s'apercevoir, par la lecture du maniement de l'appareil qui a été décrit, qu'à la fin de chacune des périodes d'une expérience, on perd un certain temps pour vider, laver et charger à niveau les pipettes à potasse.

Dans un grand nombre de cas, cette perte de temps n'offre aucun inconvénient; dans certains autres, elle compromet une expérience dont les premiers résultats ont été laborieusement acquis. Si l'on veut suivre une expérience pas à pas, on est quelquefois obligé de la subdiviser en périodes très courtes, surtout vers la fin. Ce morcellement était impossible avec le précédent appareil. Aussi, avec le concours de M. Blanc, mon préparateur à la Faculté des sciences, ai-je modifié ce dernier de manière à donner satisfaction à ce *desiratum*.

Le lecteur verra, sur la figure 4 ci-après, la disposition nouvelle que nous avons adoptée.

Elle consiste essentiellement dans l'adjonction d'un deuxième système de pipettes à potasse. Pendant que l'un d'eux fonctionne, l'autre est mis en état de fonctionner aussitôt qu'on le désirera.

L'appareil devient alors symétrique. A droite et à gauche de la chambre à respiration (3), on voit se répéter : au même niveau, les pipettes à potasse (5, 5'); au-dessus, les aspirateurs (6, 6').

L'air extérieur est mis en mouvement dans la chambre à respiration par une seule trompe T.

Quant à la répartition du volume de gaz sur lequel porte le dosage de l'acide carbonique entre les systèmes de pipettes à potasse, elle se fait aisément, à l'aide d'une petite manœuvre très simple portant sur l'une des branches *b*, *b'* du tube en croix (10). Cette manœuvre consiste à aplatir avec une pince à vis le tube *b* ou le tube *b'* qui sont en caoutchouc à leur point de départ. En effet, supposons que l'on veuille faire fonctionner le système de pipettes (5), placé à droite sur la figure, on oblitérera le tube *b'*, et l'on ouvrira le robinet d'écoulement (7) qui répond à l'opérateur (6); aussitôt une dépression s'établit dans le tube 8, et une portion de l'air, qui traverse la branche verticale *a a* du tube en croix, s'engage dans le tube *b* et barbote dans le liquide des pipettes à potasse (5). L'opération marche régulièrement à la condition d'aplatir aussi le caoutchouc du tube abducteur du système de pipettes 5'.

Veut-on, au contraire, faire fonctionner les pipettes (5'), on porte la pince à vis sur le tube *b*, on ouvre le robinet (7'), et le courant s'établit à travers le tube *b'*, les pipettes (5'), le tube (8'). Le manomètre *m* est constamment en rapport avec les deux aspirateurs, de sorte qu'il est toujours prêt à indiquer la valeur de la dépression qui provoque la dérivation d'une partie de l'air de la chambre 3.

Pour assurer le bon fonctionnement de toutes les pièces, nous avons donné à notre nouvel appareil une position fixe.

La plus grande longueur des tubes est en plomb ou en verre; nous avons réservé le caoutchouc pour les parties qui doivent être oblitérées par pression à un moment quelconque.

Nous avons mis autant que possible tous les accessoires à portée de la main de l'expérimentateur. C'est ainsi que les solutions de potasse destinées à renouveler la charge des pipettes sont enfermées dans des flacons *f*, *f'*, isolés de l'air extérieur par de la chaux sodée, et sont facilement déversées par des tubes de caoutchouc dans les pipettes à absorption 5 et 5'.

Il est inutile d'insister plus longuement sur la disposition nouvelle de notre appareil; les détails de sa construction

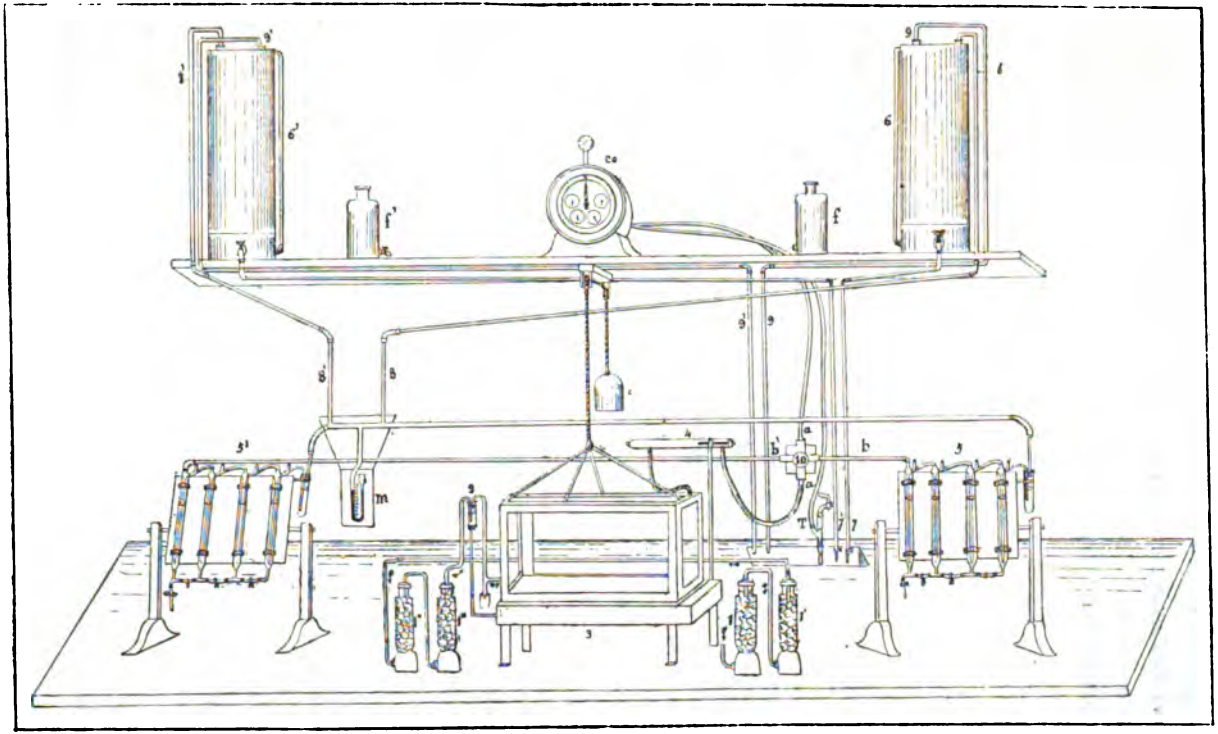


FIG. 4.

étant indiqués sur les figures 1, 2 et 3. Ses avantages frapperont immédiatement toutes les personnes qui ont poursuivi des expériences sur l'exhalation totale de l'acide carbonique par des êtres vivants placés dans des conditions différentes ou dans des conditions qui se modifient graduellement.

EXPLICATION DES FIGURES 1 à 4.

Fig. 1.

Ensemble de l'appareil destiné à mesurer l'acide carbonique exhalé par les petits animaux.

1, 1', 1'', 1''', flacons à ponce imprégnée de potasse;

T, thermomètre destiné à donner la température de l'air avant son introduction dans la chambre à respiration;

2, éprouvette témoin, à eau de chaux ou eau de baryto;

3, chambre vitrée où l'on enferme les animaux; l'air extérieur y arrive par le tube adducteur *d*;

4, plateau de chêne sur lequel repose la chambre vitrée;

e, cordage muni d'un contrepoids pour soulever et abaisser aisément la cage vitrée;

F, flacon dans lequel s'écoule l'urine excrétée par le sujet;

5, tube abducteur emportant l'air de la chambre;

6, tube de verre à plusieurs tubulures, où l'air de la chambre se divise en deux parties; ce tube est soutenu par un support *ad hoc* en fer *s*;

T, thermomètre indiquant la température de l'air à la sortie de la chambre à respiration;

7, tube communiquant avec le compteur à gaz 8, le tube 9, 9 et la trompe à eau 10, dans lesquels chemine la plus grande partie de l'air qui passe à travers la chambre;

11, tube dérivant une minime partie de l'air de la chambre à respiration;

12, planchette mobile sur laquelle sont fixées quatre pipettes de potasse *a*, *a'*, *a''* *a'''*;

v, vis de réglage à l'aide de laquelle on incline plus ou moins la planchette sur ses supports;

B, tube témoin, à eau de baryte ou eau de chaux;

K, pince permettant d'isoler les pipettes par leur partie inférieure;

13, 13, tube abducteur où chemine l'air qui a traversé l'appareil à absorption de l'acide carbonique sous l'influence de l'aspirateur, 14;

15, tabouret sur lequel est élevé l'aspirateur;

g, tube gradué indiquant en litres et demi-litres la capacité de l'aspirateur;

m, manomètre;

p, tube permettant d'ouvrir ou de fermer à volonté la communication de l'intérieur de l'aspirateur avec l'atmosphère;

r, robinet d'écoulement;

o, ajutage immergé par lequel s'écoule goutte à goutte l'eau de l'aspirateur.

Fig. 2.

Dessin montrant la disposition des tubes adducteur et abducteur de la chambre à respiration ;

A, A, angle inférieur gauche et angle supérieur droit de la chambre à respiration ;

a, *d*, tube adducteur en laiton ;

c et *d*, les deux branches inférieures de ce tube ; elles sont percées d'un grand nombre de petits orifices ;

AB, tube abducteur ;

e, *f*, *g*, les trois branches intérieures de ce tube ; elles sont percées de nombreux orifices.

Fig. 3.

Détail d'une pipette (*s'*, *s''*) destinée à l'absorption de l'acide carbonique :

T, gros tube en verre dans lequel est enfermée la solution de potasse :

t, *t*, tube immergé apportant l'air chargé d'acide carbonique ;

p, extrémité effilée de ce tube par laquelle l'air s'échappe bulle à bulle ;

l, tubulure permettant d'établir une communication avec l'extérieur ;

m, tubulure servant à relier une pipette avec sa voisine ;

n, *n*, tubulures inférieures permettant de faire communiquer une pipette avec deux pipettes voisines.

Fig. 4.

1, 1', 1'', 1''', éprouvettes à ponce imprégnée de potasse pour absorber l'acide carbonique de l'air extérieur ;

2, éprouvette témoin, à eau de chaux ou à eau de baryte ;

3, chambre à respiration, agencée comme dans l'appareil représenté planche VII, figure 1 ;

4, tube en verre où l'air qui sort de la chambre à respiration circule autour d'un thermomètre ;

5, 5', systèmes de pipettes à potasse disposées comme dans la planche VII, destinés à agir successivement ;

co, compteur ;

T, trompe à eau déterminant la circulation de l'air à travers la chambre à respiration ;

6, 6', aspirateurs gradués ;

7, 7', tubes de vidange des aspirateurs ;

8, 8', tubes par lesquels une partie de l'air expiré est appelée dans les aspirateurs ;

9, 9', tubes par lesquels s'échappe l'air des aspirateurs, quand on les remplit d'eau ;

10, tube à quatre voies ;

a, *a*, branches qui font toujours communiquer la chambre à respiration avec le compteur et la trompe ;

b, *b'*, branches qui communiquent alternativement avec l'un ou l'autre des systèmes de pipettes à potasse ;

m, manomètre situé sur le courant dérivé par les aspirateurs *a* et *b* ;

f, *f'*, flacons renfermant la provision de solution de potasse pour charger les pipettes 5, 5'.

II

LA MÉTHODE EXPÉRIMENTALE APPLIQUÉE A L'ÉTUDE DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES.

LA SPARTÉINE.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE,

Par MM. **LABORDE** et **LEGRIS.**

L'étude expérimentale préalable des substances médicamenteuses n'est pas seulement nécessaire à la détermination exacte de leur action nocive ou toxique, qu'il s'agit, avant tout, d'éviter dans l'application pratique (*primo non nocere*); elle suggère, en outre, l'indication première, l'indication physiologique de cette application, en révélant la modification fonctionnelle essentielle, qui résulte des effets physiologiques de la substance, et notamment de leur action prédominante ou *élective*.

Parmi les exemples si nombreux, aujourd'hui, de ce fait qui, grâce aux conquêtes incessantes de l'expérimentation méthodique, tend à se multiplier de plus en plus, il n'en est peut-être pas de plus démonstratif, de plus frappant que celui de la *spartéine*.

En déterminant la remarquable influence que la spartéine exerce sur le fonctionnement dynamique du cœur, l'expérimentation signalait, du même coup, le véritable terrain de

ses applications thérapeutiques, c'est-à-dire les maladies de cet organe ou les cardiopathies. L'observation clinique ratifiait presque aussitôt l'indication physiologique aux mains du professeur G. Sée, d'abord, et de l'un de nous ensuite.

C'est cette œuvre double, successive et solidaire de la physiologie et de la clinique, véritable fondement scientifique du problème thérapeutique, que nous nous proposons de montrer dans cette simple étude d'un médicament considéré dans l'une de ses applications essentielles, déduite de la donnée expérimentale.

I. — *Coup d'œil botanique et chimique.*

Le Spartium scoparium (Lin.), vulgairement nommé *genêt à balais*, Cytisus scoparius (Lamk.), a servi de type à un genre décrit par les botanistes modernes, sous le nom de Sarothamnus (σάρος, balai, θάμνος, arbrisseau), S. vulgaris (Wimm.), S. scoparius (Koch). Il appartient à la tribu des Génistées, qui sont des légumineuses papilionacées. On le rencontre en Europe dans les régions tempérées, dans les contrées méditerranéennes de l'Asie et de l'Afrique. Il croît en abondance dans les bois, les lieux incultes, les bruyères, et surtout dans les terrains siliceux. C'est un arbrisseau de 1 à 2 mètres de hauteur, non épineux, à feuilles alternes, les inférieures pétiolées, trifoliolées, les supérieures sessiles, unifoliolées, les unes et les autres pubescentes, soyeuses sur les deux faces. Ses rameaux sont très nombreux, droits, effilés, sillonnés. Ses fleurs, d'un beau jaune d'or, sont réunies sur un axe commun, figurant une sorte de grappe terminale en groupes définis. Son fruit est une gousse très velue sur les bords, et renferme un petit nombre de graines.

Les bestiaux recherchent les fleurs, les fruits et les jeunes pousses. Dans le Midi, les rameaux, toujours verts, constituent un bon pâturage pour les moutons pendant l'hiver. Les graines, prises en trop grande quantité par ces animaux, déterminent chez eux de l'hématurie connue sous le nom de *génestade*. Dans la médecine populaire vétérinaire, on admi-

nistre en infusion du genêt aux animaux qui ont des tranchées, et en particulier au cheval. Dans certains pays, on confit les boutons en guise de câpres. Les branches, si généralement utilisées pour faire des balais, servent aussi à faire des claies, des cabanes pour la monte des vers à soie. En Italie, on emploie l'écorce du genêt à faire des cordes, des tissus grossiers.

Nous ne ferons que rappeler, sans y insister, l'emploi presque immémorial, puisqu'il paraît remonter — comme toute chose en médecine — à Hippocrate, des diverses espèces de genêts, emploi tout empirique, d'ailleurs, et qui se résume dans l'application des diverses parties de la plante, particulièrement des *fleurs* et des *semences*, soit en sirop, soit surtout en infusion, et même en infusion lixivielle des cendres de la plante entière, en vue d'une action diurétique, antihydropique et purgative ou émélo-cathartique.

Ce qui importe davantage, pour les besoins de notre étude, c'est la préparation d'un produit d'une pureté chimique, aussi parfaite que possible, et toujours identique à lui-même en sa composition : c'est une des conditions expresses que l'expérimentateur, autant que le thérapeute, doivent rechercher pour une étude véritablement fructueuse en ses résultats comme en ses applications.

C'est Sténhouse qui, le premier, en 1851, isola du *Spartium scoparium* deux principes : 1° la *spartéine* alcaloïde liquide et volatile; 2° la *scoparine*, substance jaune, colorante, cristallisable, qui paraît être un glucoside et non un alcaloïde proprement dit. On est porté à attribuer à cette dernière l'action diurétique et purgative des diverses préparations du genêt, notamment des sommités fleuries; mais elle attend encore une étude expérimentale et thérapeutique convenable.

Après Sthénouse, Gerhardt et Mills ont étudié la spartéine et se sont surtout appliqués à la détermination de la formule chimique, qui serait la suivante :

$$C^{30}H^{26}Az^{2}.$$

C'est-à-dire la formule de Sténhouse ($C^{15}H^{13}Az$) doublée.

Mais ce n'est point avec les procédés imparfaits de Sténhouse et de Mills qu'il était possible d'obtenir facilement et sûrement un produit d'une pureté irréprochable : M. A. Houdé leur a substitué un mode de préparation en harmonie avec les progrès de la chimie perfectionnée de nos jours, et qui est le suivant :

Les feuilles et les rameaux de Spartium scoparium, ayant été réduits en poudre de moyenne grosseur, sont lixiviés méthodiquement dans l'appareil à déplacement par de l'alcool à 60°, jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule ne donne plus de précipité par l'iodure de potassium ioduré; les liqueurs alcooliques filtrées et réunies sont distillées dans le vide à une faible température, et le résidu est repris par une solution d'acide tartrique; — on filtre de nouveau pour séparer une gelée d'un brun verdâtre, principalement composée de chlorophylle et de spartéine : la solution acide, après avoir été rendue alcaline par l'addition de carbonate de potasse, est agitée à plusieurs reprises avec cinq ou six fois son volume d'éther, qui enlève la totalité de l'alcaloïde.

Afin de purifier le produit, l'éther est agité avec une nouvelle solution d'acide tartrique qui, neutralisée, cède la spartéine au véhicule éthéré, et, ainsi de suite, on répète les manipulations jusqu'à ce qu'on obtienne une liqueur éthérée incolore, par simple évaporation de celle-ci, à l'abri de l'air et de la lumière, on recueille la spartéine à l'état de pureté.

1 kilogramme de plante par le procédé a donné, comme rendement, environ 3 grammes de principes actifs.

Propriétés. — La spartéine est un alcali liquide, incolore, plus dense que l'eau et privé d'oxygène. Elle bout à 287°.

Son odeur est assez pénétrante et rappelle un peu celle de la pyridine; elle possède une saveur très amère, et brunit à l'air en prenant une consistance plus épaisse.

Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, insoluble dans la benzine et les huiles de pétrole.

Sa réaction est très alcaline et lorsqu'on approche deux baguettes de verre, l'une imprégnée d'acide chlorhydrique et

l'autre de spartéine, on voit se former d'abondantes fumées blanchâtres. C'est donc une base énergique.

La spartéine est une diamine tertiaire.

Sels de spartéine. — La spartéine se combine aux acides pour former des sels qui cristallisent très facilement : le sulfate, entre autres, se présente sous forme de gros rhomboèdres, trasparents, très solubles.

C'est celui que nous avons choisi pour nos expériences, à cause de sa grande solubilité, et qui a été également mis en usage pour les essais cliniques qui vont suivre.

II. — *Action physiologique de la spartéine. — Prédominance de cette action sur le cœur.*

Fick le premier en 1873 — car les essais tout à fait incomplets de Mitchel et de Scroff ne méritent d'être cités que pour mémoire — a fait avec la spartéine un certain nombre d'expériences, d'où il croit pouvoir conclure que cette substance agit surtout sur la moelle, et sur le nerf moteur.

En 1880, M. E. de Rymon entreprit, dans le laboratoire de M. le professeur Vulpian, sous la direction de M. Bochefontaine, une étude expérimentale de la spartéine, qui fit l'objet de sa thèse inaugurale, et qui est le meilleur travail fait sur ce sujet jusqu'à ce jour.

La partie physiologique de ce travail, réalisée avec le sulfate de spartéine, sel soluble dans l'eau, tandis que la spartéine n'est soluble que dans l'alcool et dans l'éther, ce qui ne permet guère son emploi pour la recherche expérimentale, mérite surtout de fixer l'attention : elle contient en particulier une bonne et fidèle description des effets généraux et toxiques de l'alcaloïde.

Mais, soit que l'auteur n'ait pas eu à sa disposition un produit pareil au nôtre, d'une pureté et d'une authenticité chimiques aussi parfaites que possible, soit qu'il se soit servi de doses trop élevées et trop rapidement toxiques ne permettant pas de saisir les phénomènes intermédiaires, soit enfin que son attention n'ait pas été attirée de ce côté, il n'a pas aperçu —

car il n'en fait nulle mention — l'influence, selon nous, capitale, que la spartéine exerce sur le fonctionnement cardiaque ; influence qui se dégage clairement de l'étude suivante.

A. Chez le cobaye jeune, du poids moyen de 300 à 350 grammes, les effets du sulfate de spartéine, en injection sous-cutanée, à la dose de 2 centigrammes à 2 centigrammes 1/2, peuvent être résumés dans le tableau symptomatique ci-après :

Tremblement convulsiforme, avec prédominance du côté du train antérieur et de la tête, se produisant surtout soit à la suite du moindre mouvement spontané, que l'animal semble, d'ailleurs, éviter avec soin, soit à la suite de la plus légère excitation, le simple frottement du dos, par exemple.

Il y a, effectivement, une vive hyperexcitabilité réflexe, car le moindre choc sur la boîte dans laquelle est placé l'animal détermine chez lui un soubresaut, pouvant même aboutir à l'attaque convulsiforme de tantôt.

A cette première phase de l'action de la substance en succède une seconde durant laquelle l'animal, aplati sur son ventre, le museau appuyé comme pour le soutenir, est dans une sorte de stupeur, ne bougeant plus, si ce n'est quand on l'excite, et alors retombant dans l'attaque convulsiforme, avec raidissement des pattes, et impossibilité de faire un mouvement coordonné.

Si, à ce moment, on cherche à apprécier, par le palper thoracique, l'état fonctionnel du cœur, on constate *une forte impulsion systolique*, avec un ralentissement notable des battements et une régularisation rare chez ces animaux très impressionnables.

Cependant, la respiration s'embarrasse, devient anhélante, et de véritables phénomènes *asphyxiques* se produisent, auxquels finit par succomber l'animal, mais dont il peut aussi se relever dans les conditions de dose et de poids dont il s'agit, ainsi que nous l'avons plusieurs fois constaté.

S'il succombe, on observe l'arrêt primitif des mouvements respiratoires thoraciques, le cœur continuant encore, *post mortem*, ses contractions lentes, affaiblies, mais rythmiques.

Dans le cas de survie de l'animal, il a eu, habituellement, durant la période active de l'élimination plusieurs et plus ou moins abondantes mixtions qui constituent évidemment un effort éliminatoire efficace : car, pour le dire de suite, on retrouve facilement, et en quantité notable, la spartéine dans les urines.

Une fois revenu, l'animal ne paraît conserver aucun souvenir appréciable de l'administration et de l'action de la substance.

La dose toxique et rapidement mortelle pour un cobaye, du poids moyen de 300 à 400 grammes, est de 5 à 6 centigrammes. En ce cas, la mort se produit en moins de quinze minutes, à la suite de phénomènes à la fois convulsifs et asphyxiques. On trouve, à l'ouverture du thorax, le cœur battant encore ; et quand il s'arrête, au bout de quelque temps, il est légèrement dilaté par du sang noir et liquide. Les poumons sont semés d'ecchymoses soit pointillées, soit en plaques plus ou moins larges.

Chez les herbivores de taille et de volume supérieurs, notamment le lapin, il faut élever la dose d'une façon relativement considérable pour obtenir les effets toxiques ; mais on arrive à des modifications fonctionnelles appréciables avec une dose moyenne.

Ainsi, sur un lapin du poids moyen de 2 kilogrammes à 2 kilogrammes 1/2, auquel on a injecté sous la peau dorsale 25 milligrammes de sulfate de spartéine, on constate, en même temps qu'une vasculo-dilatation auriculaire, une tendance marquée au myosis, un ralentissement notable des battements cardiaques, avec *renforcement* de la pulsation, et régularisation. Ce phénomène s'accentue, si l'on renouvelle l'injection de la même dose, et il survient aussi de fréquentes et abondantes urinations, accompagnées de défécations multiples.

Le chien semble plus réfractaire, du moins aux doses faibles : un animal de cette espèce, d'un petit poids relatif (8 kilogr.), n'a offert aucun symptôme toxique avec près de

20 centigrammes de la substance en injection hypodermique.

Mais, ainsi que nous allons le voir bientôt, à l'aide d'une méthode exacte d'exploration, il se produit, en ce cas, des modifications remarquables du côté du fonctionnement cardiaque. Il faut élever la dose jusqu'à 60 centigrammes pour obtenir chez un chien du poids ci-dessus (7 à 8 kil.) les phénomènes toxiques et mortels, savoir : raideur comme tétanique des pattes, rendant impossible la station et la marche; tremblement avec décharges convulsives généralisées, un certain degré de trismus, dilatation pupillaire et, finalement, phénomènes asphyxiques, amenant la suspension des mouvements respiratoires, tandis que le cœur continue quelque temps encore ses contractions rhythmiques. L'animal donne presque jusqu'à la fin des signes de la conservation de son intelligence, répondant à l'appel et aux caresses.

Sur un chien nouveau-né, de 36 heures, nous avons pu observer, sous l'influence d'une dose de 5 centigrammes de sulfate de spartéine, administrée en deux fois en injonction sous-cutanée, la série des phénomènes symptomatiques qui viennent d'être signalés, savoir : agitation au début; tremblement convulsiforme prédominant dans le train antérieur, se produisant surtout quand l'animal est tenu dans la main, au lieu d'être laissé sur ses pattes; vive excito-motricité par pincement de la queue ou des pattes. Ces dernières entrent en convulsions rapides et passagères comme dans l'épilepsie spinale; — finalement, état de collapsus avec phénomènes asphyxiques et mort (au bout de deux heures environ). Particularité remarquable, alors même que la respiration s'embarrassait de plus en plus, et que le nombre des inspirations tombait à 8, à 10 par minute, le cœur continuait à battre avec une parfaite régularité, à 100 pulsations environ, avec une impulsion systolique vigoureuse. Il a ainsi continué à fonctionner avec un rhythme et une force progressivement décroissants durant plus de trente minutes, après la mort confirmée.

Quelle que soit l'influence de la condition d'âge sur la persistance post-mortale des contractions cardiaques, il paraît difficile de lui accorder une part absolue dans ce cas, surtout en

ce qui concerne le renforcement de la pulsation et la continuité, même après la mort.

C'est là, en effet, dans le tableau symptomatique de l'action de la spartéine, le phénomène qui frappe et se dégage de façon à attirer particulièrement l'attention ; son étude par la méthode graphique va le mettre complètement en relief.

B. Chez la grenouille, la spartéine produit des effets dominants de collapsus, surtout à dose toxique ; mais l'observation objective révèle déjà, du côté de la contraction cardiaque, une influence stimulante énergique, qui apparaît, dans toute son évidence, sur les tracés cardiographiques directs.

En comparant, en effet, sur ces graphiques les lignes du tracé normal avec celles du tracé correspondant à l'action de la substance, on constate, relativement à la courbe de contraction, qu'elle a subi, à un certain moment, une augmentation au moins *triple* de hauteur et d'amplitude ; la ligne d'ascension exprime en même temps par sa quasi-rectitude une force et une instantanéité d'impulsion exceptionnelles. Les battements, d'abord sensiblement accélérés, prennent bientôt une régularité parfaite, dont ils ne se départissent plus jusqu'à la fin, et alors même que, par suite d'un travail très prolongé du muscle sous la pince cardiaque, une fatigue très appréciable pourrait et devrait se produire.

Or, il n'en est rien, et non seulement nous observons, en pareil cas, une remarquable modification dans la force et, pour ainsi dire, dans l'intensité de la pulsation cardiaque, mais encore une modification dans la persistance et la durée du fonctionnement du cœur, dont le fait suivant peut donner une juste idée :

Une grenouille soumise à l'action de la spartéine, et sur laquelle ont été pris dès le début les tracés cardiographiques correspondants, étant morte et complètement desséchée, son cœur continuait à battre, le troisième jour, avec un rhythme et encore une énergie tels, que l'on obtenait un tracé peu different dans sa forme, comme dans son amplitude, du graphique normal.

Pour apprécier, à sa vraie valeur, ce résultat, il suffit de le

comparer avec le résultat cardiographique obtenu sur un animal simplement et uniquement soumis aux effets de la fatigue.

Ces curieuses modifications du fonctionnement du cœur, mises si clairement en relief et en évidence par l'inscription cardiographique chez la grenouille, se révèlent — chose d'une haute importance — tout aussi clairement, et par la même méthode, sur le chien.

C'est ce que va nous montrer l'interprétation du double tracé hémodynamométrique suivant, qui traduit, à la fois, l'influence centrale et périphérique des pulsations cardiaques, chez un chien de forte taille et du poids de 17 kilogrammes auquel a été pratiquée l'injection intra-veineuse de la substance.

Ce qui domine dans ce tracé, et qui frappe à la simple vue, à la suite de l'injection même d'une dose minime (1 centigr.), c'est le renforcement énorme des oscillations traduisant les pulsations centrales, dont la hauteur et l'amplitude sont hors de toute proportion avec celles de l'état normal comparatif. Il y a, en même temps, un ralentissement notable.

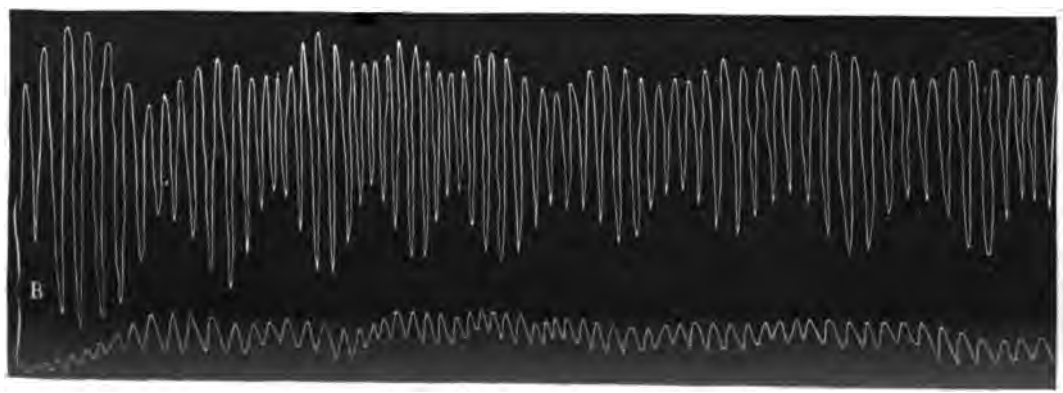
Les modifications relatives des pulsations périphériques suivent exactement les modifications centrales : ce qui indique qu'une influence unique s'exerce en ce cas, et que cette influence vient exclusivement du centre. Aussi, et comme conséquence logique de ce fait, on ne voit pas se produire de changement appréciable dans la pression sanguine, dont la ligne de niveau reste sensiblement la même durant tout le temps de l'expérience, et malgré les injections réitérées.

Chacune de ces injections, toujours de la même dose de 1 centigramme, ramène le même effet d'augmentation de la force et de l'amplitude de la pulsation ; cet effet allant, toutefois, en s'atténuant par la fatigue, à mesure que l'on renouvelle l'essai.

Dans le but d'éliminer les influences respiratoires, dont l'intervention, dans une certaine mesure, ne semble pas douteuse, nous avons répété l'expérience à la suite d'une curarisation suffisante, et le même effet capital, quoique à un moin-

1. — AVANT L'INJECTION.

2. — APRÈS L'INJECTION.



dre degré d'intensité, a été obtenu, savoir : l'augment de l'impulsion cardiaque.

L'interrogation concomitante de l'état d'excitabilité du nerf pneumogastrique, dans ces conditions expérimentales, permet de constater, ainsi que le montrent également nos graphiques, que cette excitabilité n'a pas subi, sous l'influence de la substance à dose fractionnée et modérée, de notables modifications en moins.

Conclusions physiologiques.

L'action prédominante et élective de la spartéine sur le fonctionnement du cœur, dont elle paraît augmenter à la fois l'intensité et la durée, ou mieux la persistance des contractions, se dégage donc, avec toute l'évidence expérimentale de l'étude qui précède. Quant au mécanisme de cette action, qui nécessitera peut-être un complément d'investigation, surtout au point de vue de la preuve négative (section bulbaire et section des vagues), il peut, croyons-nous, recevoir dès à présent et grâce aux principaux résultats qui précèdent, son interprétation physiologique essentielle : l'action dominante de la spartéine, véritable action *dynamogénique* sur le cœur, est essentiellement d'origine *centrale*. La variation négative de la pression et des effets périphériques ou vaso-moteurs en constituant la première et principale preuve, que viennent corroborer les faits suivants tirés de la symptomatologie : les phénomènes d'ordre convulsivant et le processus asphyxique, qui dénotent une influence bulbo-myélitique prédominante.

Il convient, toutefois, de tenir compte, à ce point de vue, de ce fait que, chez la grenouille et longtemps après la mort réelle, même à la période de dessiccation de l'animal, le cœur persiste dans son fonctionnement rhythmique, comme s'il avait reçu de l'action de la substance une impulsion de son activité, touchant à la fois la force et la durée. Ce que nous avons observé sur le chien nouveau-né se rapproche aussi beaucoup de ce fait. Or, en ce cas, l'intervention du système nerveux ne pourrait être invoquée que du côté de l'appareil

ganglionnaire intra cardiaque, en supposant même à cet appareil une survie fonctionnelle exceptionnelle. Il faudrait, dans le cas contraire, se rabattre sur une action concomitante et directe sur la contractilité propre de la fibre musculaire. Nos recherches myographiques en ce sens ne nous ont pas donné jusqu'à présent des résultats assez positifs pour qu'il nous soit permis d'apporter, à ce sujet, une affirmation ferme; il convient aussi de faire appel, en ce cas particulier, au procédé des circulations artificielles.

Quoi qu'il en soit de l'explication et du mécanisme, le fait de l'action cardiaque reste, et il suggère de suite des applications cliniques importantes.

III. — *Propriétés thérapeutiques de la spartéine.*

M. le professeur Sée a formulé ainsi, dans sa communication à l'Institut, les propriétés thérapeutiques du sulfate de spartéine :

« Trois effets caractéristiques et constants résultent de mes observations : le premier, qui est le plus important, c'est le *relèvement du cœur et du pouls ;* sous ce rapport, il équivaut à la digitale et à l'alcaloïde du muguet appelé convallamarine, et son action tonique est infiniment plus marquée, plus prompte et plus durable. Le deuxième effet, c'est la *régularisation* immédiate du rythme cardiaque troublé : aucun médicament ne saurait lui être comparé à cet égard. Le troisième résultat, c'est l'accélération des battements qui s'impose, pour ainsi dire, dans les graves atonies avec ralentissement du cœur, et, par cela même, se rapproche de la belladone ».

« Tous ces phénomènes, dit-il, apparaissent au bout d'une heure ou de quelques heures au plus et se maintiennent deux ou trois jours après la suppression du médicament. Pendant ce temps, les forces générales augmentent et la respiration est facilitée, mais beaucoup moins bien que par l'iodure de potassium. La fonction urinaire seule ne paraît pas influencée par la dose modérée que nous avons employée jusqu'ici ».

Les deux premières propositions du savant clinicien, rela-

tives au relèvement du cœur et du pouls et à la régularisation du rythme sont exactes de tout point. Quant à l'*accélération* des battements survenant sous l'influence du sulfate de spartéine, nous nous croyons autorisés, non seulement par les résultats de l'étude physiologique, mais aussi par ceux de l'étude clinique à dire qu'elle n'est pas la règle. Nous l'avons constatée plusieurs fois dans des cas où le pouls paraissait ralenti, mais d'autres fois nous avons aussi vu l'effet contraire se produire, quand le rythme des contractions cardiaques était trop rapide. Nous ne chercherons pas à expliquer ces faits, qu'il nous suffise de les donner comme réels et de dire de la spartéine ce que M. Sée a dit de la digitale, qu'elle est un « métronome » du cœur.

Nos observations confirment donc pleinement celles de notre maître, mais en montrant de plus que l'action thérapeutique se produit plus tôt et plus rapidement encore qu'il ne l'avait dit au début de ses recherches.

M. Sée est resté en effet au-dessous de la vérité en disant que les phénomènes thérapeutiques n'apparaissent qu'au bout d'une heure. Dans presque tous les cas, nous les avons vus se manifester d'une façon certaine une demi-heure après, souvent plus tôt. Ce fait, de même que celui d'une modification fonctionnelle topique, constante et presque toujours fortement prononcée, va se déduire si clairement de nos tracés *sphygmographiques* qu'il est à peine besoin de les interpréter.

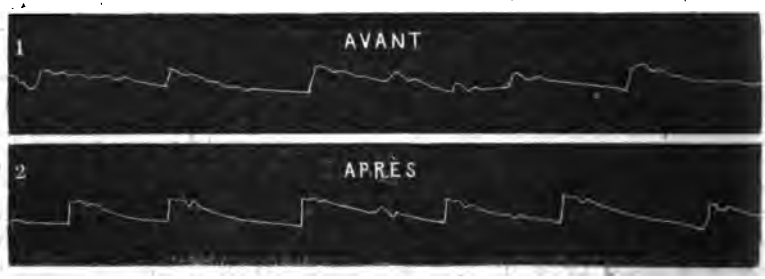
OBSERVATIONS RÉSUMÉES AVEC LÉGENDE DES TRACÉS[1].

Observation I. — D... (Gustave), 34 ans, bouvier. Cœur forcé : Dégénérescence du myocarde sans lésions valvulaires. — Symptômes généralisés d'asystolie : œdème des membres inférieurs, stases san-

[1] Ces tracés, dont nous choisissons quelques spécimens parmi un très grand nombre, obtenus avec le sphygmographe de Marey, montrent l'état du pouls du malade avant et après l'administration du sulfate de spartéine. On pourra ainsi juger *de visu*, mieux que par de longues descriptions, des effets du médicament. La longue habitude que nous avons du maniement du sphygmographe, l'observation rigoureuse des règles qui président à son emploi, nous permettent d'affirmer que nos tracés sont absolument comparables pour chaque malade pris séparément. Le point de l'artère où les pulsations étaient le plus nettement perçues, déterminé une fois pour toutes, nous avons toujours appliqué le

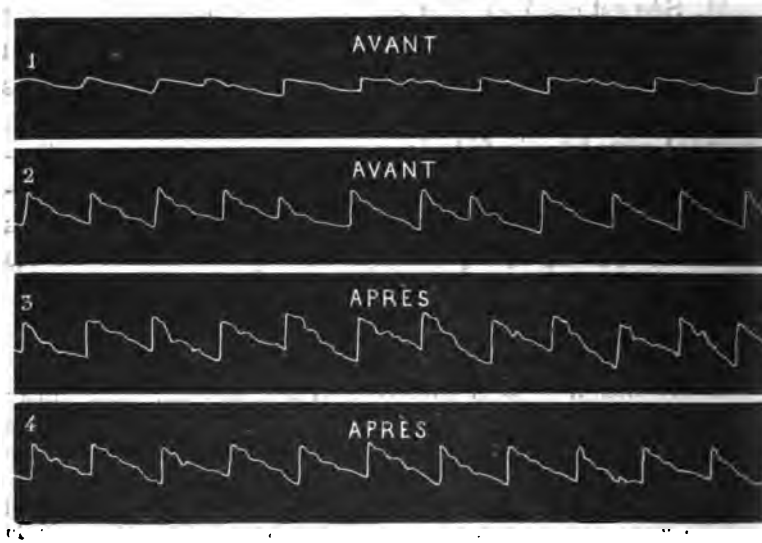
guines dans les poumons, dyspnée, diminution des urines journalières, augmentation de volume et douleur du foie, palpitations, vertiges, etc...

Tracé n° 1. Avant le traitement : Pouls faible, arythmique.



Tracé n° 2. Vingt-quatre heures après, 10 centigrammes de sulfate de spartéine : Pouls plus régulier et plus fort.

Obs. II. — B..., cocher, 45 ans. Cœur forcé : Asthme cardiaque ; pas de lésions valvulaires ; asystolie avec les mêmes symptômes que chez le malade précédent.



Tracés n° 1. Pouls gauche, n° 2, pouls droit : Avant le traitement : irrégularité et inégalité des deux pouls.

levier de l'instrument sur ce point avec le même degré de pression chez le même individu. En outre, à chaque application, nous avons levé une quantité suffisante de tracés (6, 8 et plus), pour être certain d'obtenir le maximum d'am-

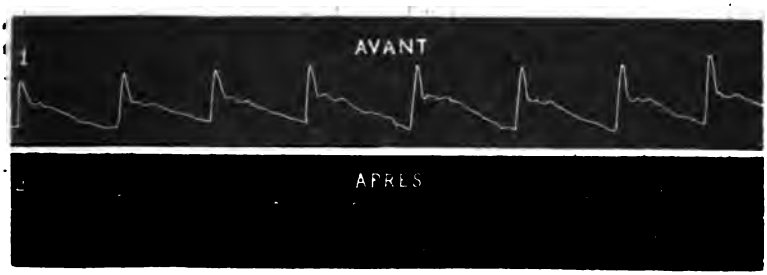
Tracés n° 3. Pouls gauche, n° 4, pouls droit : Vingt-quatre heures après le traitement : 1° régularisation des pulsations ; 2° force égale des deux pouls ; 3° pouls bigéminé, surtout à gauche.

Obs. III. — V... (François), horloger, 21 ans. Hypertrophie cardiaque de croissance : Augmentation de volume du cœur ; palpitations ; oppression.

Tracé n° 1. Avant le traitement : Pouls faible et irrégulier.

Tracé n° 2. Huit jours de traitement par le sulfate de spartéine : Pouls plus fort et complètement régularisé. — En même temps les palpitations et l'oppression se sont amendées.

Obs. IV. — C..., peintre, 18 ans. Hypertrophie cardiaque de croissance : Palpitations, céphalalgie, augmentation de volume du cœur.



Tracé n° 1. Avant le traitement : Pouls vif, dépressible, produit par

plitude de la courbe décrite par le levier. Il est bien entendu que nos tracés ont toujours été pris au même moment de la journée, le malade étant à jeun et ne subissant l'influence d'aucun autre médicament cardiaque.

Ces preuves, toutes mécaniques, des effets de la spartéine, nous disculperont de l'accusation d'enthousiasme pour un médicament nouveau. Loin de nous cependant la pensée de les produire comme principal argument en faveur de notre thèse ; nous ne les donnons que comme contrôle matériel des divers moyens cliniques, qui font connaître l'état du cœur : l'auscultation, l'exploration du pouls par le doigt, les phénomènes subjectifs ressentis par le malade, etc., dont nous avons tenu le plus grand compte dans nos observations.

une contraction trop brusque du cœur qui manque de tonicité ainsi que les artères.

Tracé n° 2. Après quelques jours de traitement par le sulfate de spartéine à la dose de 10 centigrammes par jour, la force du pouls est à peu près la même, mais la tonicité du muscle cardiaque et des artères est augmentée. Pouls normal.

Obs. VIII. — Barb... (Henri), 28 ans, garçon de café. Rétrécissement mitral; cœur forcé : La lésion valvulaire, créée par un rhumatisme subaigu, ne s'est révélée qu'à la suite de fatigues : Dédoublement du deuxième bruit avec léger souffle à la pointe; œdème malléolaire.

Tracé n° 1. Avant le traitement : Pouls faible, traînant, ralenti.

Tracé n° 2. Vingt-quatre heures après le traitement par la spartéine à la dose de 15 centigrammes : Le pouls a pris de l'amplitude normale, les pulsations sont accélérées, le dédoublement du deuxième bruit a disparu à l'auscultation, et on entend nettement un roulement présystolique. L'œdème disparaît.

Obs. XII. — T..., 46 ans, journalier. Insuffisance mitrale; péricar

dite sèche : Athérome, asystolie; palpitation, dyspnée, anasarque, diminution des urines, etc.

Tracé n° 1. Avant le traitement : Pouls fort, irrégulier, intermittent.

Tracé n° 2. Après trois jours de traitement par 10 centigrammes premier jour, puis par 5 centigrammes dans les deux autres jou A part l'obliquité un peu accentuée de la ligne de descente, la cou

sphygmographique est celle du pouls normal comme amplitude comme régularité.

Obs. XIV. — Buffet (Ernest), 57 ans, plombier. Myocarde dégén

pouls ralenti, athérome : Saturnisme chronique, dyspnée, hypertrop cardiaque constatée à l'autopsie.

Tracé n° 1. Avant le traitement : Pulsations assez fortes, plat athéromateux ; intermittences nombreuses : 46 pulsations par minu

Tracé n° 2. Après trois jours de traitement par la spartéine : régularisation du pouls est complète, plus d'intermittences; le plat athéromateux subsiste; 56 pulsations par minute.

Conclusions générales.

I. L'expérimentation physiologique et l'observation cliniq s'accordent pour démontrer que la *spartéine* et *son sulf* agissent sur le cœur :

1° En augmentant l'énergie contractile de cet organe ;

2° En régularisant le rythme cardiaque troublé.

II. La dose quotidienne du sulfate de spartéine varie de 5 à 25 centigrammes. Nous avons indiqué plus haut les cas dans lesquels elle doit être restreinte à 10 et même 5 centigrammes, et ceux où elle peut être portée jusqu'à 20 et 25 centigrammes sans inconvénient.

III. Quant aux indications thérapeutiques, nous les résumerons ainsi avec M. le professeur Sée :

Le sulfate de spartéine est indiqué :

1° « Chaque fois que le myocarde a fléchi, soit parce qu'il a subi une altération de son tissu, soit parce qu'il est devenu insuffisant pour compenser les obstacles à la circulation ;

2° « Lorsque le pouls est irrégulier, intermittent, arythmique. » — Il ne sera impossible d'obtenir la régularisation parfaite que dans les cas où l'arythmie ou les intermittences seront le résultat, soit d'une dégénérescence du myocarde trop avancée, soit de l'état athéromateux des artères coronaires.

IV. La rapidité avec laquelle apparaissent les effets du sulfate de spartéine constitue une précieuse ressource dans les cardiopathies réclamant une action immédiate, dans les cas d'attaque d'asystolie, par exemple, et doit le faire préférer aux autres médicaments cardiaques, en particulier à la digitale, dont l'action est si tardive.

V. Tous les états d'affaiblissement général de l'organisme, dans lesquels se manifeste l'asthénie cardiaque, sont justiciables du sulfate de spartéine, qu'il y ait ou non lésion du myocarde ou des valvules : une circulation active du sang étant très favorable au relèvement des forces.

VI. Nous ne connaissons pas de contre-indications à l'administration de ce médicament ; il n'a pas d'effets de cumul, pas d'action nocive sur les organes digestifs ni sur le système cérébro-spinal, à dose modérée. On peut donc l'employer pendant longtemps sans interruption et si, chez un malade soumis au traitement de la digitale, par exemple, on ne veut pas perdre, pendant les intervalles obligatoires de cet agent,

les bénéfices acquis, on remplira avantageusement ces intervalles avec le sulfate de spartéine.

VII. Dans les cardiopathies avec hydropisie, on associera au sulfate de spartéine l'*infusion de fleurs de genêt* comme diurétique à la dose de 10 à 25 grammes par jour pour un litre d'eau, ou tout autre diurétique convenable.

VIII. Dans les dyspnées cardiaques, le malade se trouvera très bien de l'emploi du sulfate de spartéine concurremment avec l'iodure de potassium et les inhalations de pyridine.

III

SUR UN CAS D'ASCITE CHYLEUSE

(DÉMONSTRATION DE LA RÉALITÉ DE CETTE VARIÉTÉ D'ASCITE),

Par M. **I. STRAUS.**

(PLANCHE VII.)

I

L'existence, dans les cavités séreuses, et en particulier dans la cavité péritonéale, d'un épanchement blanchâtre, lactescent, renfermant des particules graisseuses extrêmement fines, offrant en un mot toutes les apparences du chyle, avait depuis longtemps attiré l'attention, et la littérature ancienne nous a transmis, à titre de raretés, un certain nombre d'observations d'*ascites huileuses*, d'*ascites chyleuses*, d'*hydropisies chyleuses*. Ces dénominations indiquent qu'il s'agissait pour ces auteurs d'un véritable épanchement de chyle, dû à un obstacle ou à une solution de continuité siégeant sur le trajet des chylifères ou du canal thoracique, d'où la pénétration du chyle (ou de la lymphe fortement mélangée de chyle) dans la séreuse. En 1875, M. le professeur Quincke fit paraître un mémoire remarquable dans lequel, à côté de plusieurs observations personnelles, il réunit la plupart des observations anciennes et où il essaya de systématiser la pathogénie de ces cas curieux [1]. Comme le montre le sous-

[1] QUINCKE (H.), Ueber fetthaltige Transsudate, Hydrops chylosus und Hydrops adiposus (*Deuts. Arch. f. klin. Medicin.*, t. XVI, 1875, p. 120-139).

titre de son travail, la conclusion à laquelle arrive M. Quincke est éclectique : tantôt c'est bien à de véritables épanchements de chyle (*hydrops chylosus*) que l'on a affaire, tantôt les épanchements doivent cette apparence chyleuse à la métamorphose et à la fonte graisseuse des cellules épithéliales purulentes ou cancéreuses contenues dans le liquide exsudé (*hydrops adiposus*). Rappelons que cette dernière interprétation avait été déjà formulée par M. Gueneau de Mussy pour expliquer deux cas, observés par lui, d'épanchement pleural formé par une émulsion graisseuse [1].

Au sujet d'un cas analogue d'épanchement pleural contenant une forte proportion de graisse émulsionnée, M. Debove communiqua à la Société médicale des hôpitaux un travail intéressant [2] dans lequel il passe en revue la plupart des observations publiés sous la rubrique d'épanchements chyleux. Il estime que dans tous ces cas « la lésion des chylifères, invoquée par les auteurs, est plus qu'hypothétique ; la rupture du canal thoracique, signalée par quelques-uns, pourrait bien avoir été produite par la main du médecin, au moment de l'autopsie ». D'autre part, il lui paraît difficile d'admettre que ces épanchements soient le résultat de la transformation graisseuse de globules de pus, le reliquat d'une ancienne pleurésie ou péritonite purulente, car dans la plupart de ces cas les symptômes n'ont pas été ceux d'une pleurésie ou d'une péritonite suppurée. Devant l'insuffisance de ces deux explications, M. Debove arrive à la conclusion que ces épanchements « ne proviennent ni de la transformation graisseuse des globules de pus ni d'un épanchement de chyle ». Il s'agirait d'une variété spéciale d'exsudats, chyliformes, dont l'origine et la pathogénie seraient encore inconnues. Ces conclusions, purement négatives, se trouvent reproduites dans la thèse de son élève, M^me^ Pérée [3].

Dans sa thèse inaugurale, M. Veil publie une observation

[1] N. GUENEAU DE MUSSY, *Clinique médicale*, t. I, p. 658.

[2] DEBOVE, Recherches sur les épanchements chyliformes des cavités séreuses (*Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1881, p. 49).

[3] PÉRÉE (M^me^), Étude sur les épanchements chyliformes des cavités séreuses (*Thèse de Paris*, 1881, n° 382).

nouvelle d'ascite chyleuse, recueillie par lui dans le service de M. le professeur Jaccoud ; il relate la plupart des observations d'ascite dite chyleuse, et à la suite de la critique à laquelle il les soumet, il refuse d'admettre qu'il s'agisse d'épanchement de chyle ou de lymphe ; il pense que « l'aspect chyliforme est dû à la transformation graisseuse des éléments du pus [1]. »

Plus récemment, la question a été reprise avec talent par M. Letulle, qui a publié deux observations intéressantes « d'épanchement chyliforme du péritoine ». Dans les deux cas, il n'y a pas eu d'autopsie; mais à ce sujet, M. Letulle discute les cas d'ascite chyleuse publiés antérieurement, et cette discussion le conduit aux conclusions suivantes : « l'opinion déjà ancienne, la première en date, est qu'il s'agit là d'*épanchements de chyle*, accumulés sous diverses influences dans la cavité pleurale ou péritonéale. Cette théorie tombe d'elle-même devant les faits où l'autopsie pratiquée avec soin a montré l'intégrité absolue des voies chylifères et du canal thoracique... Tous les faits d'ascite chyliforme connus jusqu'à ce jour et suivis d'examen cadavérique sont des cas de péritonite chronique tuberculeuse, cancéreuse ou simplement néo-membraneuse. La régression granulo-graisseuse des produits inflammatoires épanchés (fibrine et leucocytes) suffit peut-être pour composer la totalité de la graisse émulsionnée, en suspension dans la sérosité péritonéale. L'épanchement chyliforme est donc une forme rare d'épanchement péritonitique, en voie de régression granulo-graisseuse [2]. »

On voit, par ces quelques citations, quelle est la position prise, en cette question, par la plupart des auteurs qui l'ont traitée récemment : presque tous sont unanimes à déclarer

[1] Veil, Étude sur la pathogénie des ascites chyliformes (*Thèse de Paris*, 1882, n° 21).

[2] Letulle, Note sur un cas d'épanchement chyliforme du péritoine chez un enfant (*Revue de médecine*, 1884, p. 722). — Nouvelle observation d'épanchement chyliforme de l'abdomen chez un enfant (*Ibid.*, 1885, p. 973).

Consulter aussi, pour l'historique de cette question, la revue critique publiée par M. Aurelio Bianchi : Le ascitti lattiginose (asciti chiliformi et asciti chilose) nei secoli passati e nel secolo nostro (*Lo Sperimentale*, n°s de janvier et février 1886).

que l'ascite chyleuse, en tant qu'épanchement intrapéritonéal de chyle, n'existe pas.

II

Le fait suivant fournira, je l'espère, la preuve de la réalité de l'ascite chyleuse, en même temps qu'il démontrera l'un des mécanismes de sa production.

Rey, Pierre, tisseur, 61 ans, entre dans mon service à l'hôpital Tenon, salle Andral, n° 11, le 5 avril 1886.

Bonne santé habituelle, si ce n'est des hémorrhoïdes dont il souffre depuis l'âge de 20 ans. En décembre 1885, perte de l'appétit, affaiblissement progressif, amaigrissement. En même temps, gêne après les repas, dilatation du ventre. *Jamais de vomissements.* Depuis un mois, le développement de l'abdomen a fait de grands progrès.

A son entrée, émaciation extrême, ascite considérable avec fluctuation, développement notable des veines superficielles abdominales. Léger œdème des malléoles qui se dissipe par le repos. Appétit très faible ; le malade mange de tout et digère assez facilement le peu qu'il prend. Pas de fièvre. Urines rares, claires, sans albumine ni sucre. Constipation habituelle. Langue naturelle. Rien au cœur ni au poumon.

Le 7 avril, à cause de la gêne qu'accuse le malade, on pratique la ponction ; elle donne issue à 6 litres d'un liquide blanc jaunâtre, opalescent, rappelant l'aspect du café au lait faible ou celui du chyle. Aussitôt après la ponction, la palpation révèle au niveau de l'épigastre, vers l'ombilic et vers l'hypocondre gauche, la présence de tumeurs dures, bosselées, un peu douloureuses à la pression. Dans l'aine gauche, il existe également une tumeur ganglionnaire superficielle, très dure, indolente, de la dimension d'une noisette.

Deux jours après (9 avril) l'épanchement s'est reproduit, presque aussi abondant qu'auparavant. A cause de la gêne qu'il éprouve, le malade demande une nouvelle ponction ; elle donne issue à 3 litres et demi d'un liquide semblable au premier, mais d'une teinte un peu plus foncée.

Jusque-là le malade avait pris comme nourriture du bouillon, du lait et des œufs. Dans le but de rechercher si une modification déterminée dans le régime alimentaire entraînerait une modification correspondante dans la constitution du liquide ascitique et surtout dans sa richesse en graisse, on soumet le malade, après la deuxième ponction, au *régime lacté absolu, en émulsionnant dans le lait du beurre* en aussi grande quantité que le malade pourrait le supporter.

Le 10 avril, il prit deux litres de lait dans lequel on avait émulsionné

125 grammes de beurre frais. Le 11 avril, deux litres de lait additionné d'environ la même quantité de beurre. Le 12, deux litres de lait avec 60 grammes de beurre. Le 13, environ un litre et demi de lait avec 40 grammes de beurre.

L'épanchement s'est reproduit très abondant, dyspnée intense ; amaigrissement et faiblesse extrêmes.

Le 14, jusqu'à 8 heures du matin, le malade a encore pris deux verres de lait, mais il manifeste de la répugnance pour cet aliment ; il réclame instamment une nouvelle ponction ; elle donne issue à trois litres d'un liquide laiteux plus opaque que celui des ponctions précédentes. La dyspnée diminue, mais la faiblesse est extrême. Plus de lait ni d'aliments à partir de 8 heures du matin ; il meurt à 4 heures du soir.

Caractères du liquide évacué. — Le liquide de la première ponction est de réaction alcaline. A l'examen microscopique, il renferme en abondance des granulations extrêmement fines, réfringentes, n'apparaissant que comme des points, malgré l'emploi d'un fort grossissement.

Ces particules sont animées de mouvement brownien. Quand on ajoute de l'éther à la préparation, le nombre des fines granulations diminue, et l'on voit se former des gouttelettes graisseuses, de plus en plus confluentes et volumineuses. L'acide osmique les colore en brun foncé.

Outre cette poussière graisseuse, on aperçoit de rares gouttelettes graisseuses plus volumineuses, et quelques leucocytes granuleux, enfin un certain nombre de globules rouges, plus abondants que les leucocytes. Pas de microbes. En somme, c'est une émulsion graisseuse, extrêmement fine, telle qu'on la constate dans le chyle.

On laisse le liquide reposer dans un long bocal. Il ne s'y forme pas de coagulum. Au bout d'un jour, le fond du bocal présente un sédiment rouge, formé par le dépôt des globules rouges. En même temps, le liquide se divise en deux couches, à peu près d'égale hauteur, l'une inférieure, plus claire, tout en restant opaque, l'autre supérieure, plus blanchâtre et plus opaque. Il ne se forme pas de couche crémeuse à la surface.

Le liquide présente la particularité, souvent notée dans des observations analogues, de se conserver, sans odeur ni altération notable, pendant plusieurs jours, malgré la température assez élevée du laboratoire.

L'ensemble des caractères du liquide extrait par la deuxième ponction est identique à ce qui vient d'être dit. Le liquide de la troisième ponction paraît à l'examen microscopique, renfermer une quantité plus grande de l'émulsion graisseuse.

M. Guinochet, pharmacien en chef de l'hôpital Tenon, a

bien voulu pratiquer l'examen chimique de ces liquides, avec le soin et l'habileté qu'il apporte à toutes ses recherches. Je suis heureux de le remercier ici de sa précieuse collaboration.

ANALYSE CHIMIQUE *des liquides de l'ascite*, par M. GUINOCHET, pharmacien en chef de l'hôpital Tenon.

Les liquides provenant des trois ponctions ont été soumis à une analyse chimique complète, dont voici les résultats :

Le liquide de la première ponction mesure environ 6,000 centimètres cubes ; il est de couleur blanc jaunâtre et ne possède aucune odeur ; même au bout de plusieurs jours, aucun produit odorant ne s'est formé. Cette absence d'odeur, dans un liquide riche en matières organiques d'ordinaire si facilement putrescibles, est intéressante à signaler.

Ce liquide est très homogène; il présente l'aspect d'une émulsion très stable. A l'examen microscopique, les globules graisseux sont d'une finesse extrême, lorsqu'on les compare à ceux que l'on trouve dans le lait, par exemple. Ils rappellent tout à fait ceux qu'on trouve dans le chyle.

Le liquide de la seconde ponction mesure un volume de 3,500 centimètres cubes. Il présente toutes les propriétés du liquide précédent; la couleur est seulement un peu rougeâtre.

Quant au troisième liquide, il diffère nettement des deux précédents par une teinte café au lait assez prononcée et par le nombre beaucoup plus grand des particules graisseuses vues au microscope. De plus, au bout de plusieurs heures, il s'est formé à la surface une légère couche mince crémeuse et blanche.

Ces liquides ont, dès la sortie du péritoine, une réaction alcaline au tournesol.

Leurs densités sont les suivantes [1] :

1er	liquide	1013 à	+15°
2e	—	1011	+19
3e	—	1009	+25
	—	1011	+19
	—	1012	+17

Je vais exposer l'analyse chimique de ces trois liquides, en indiquant les méthodes suivies et les résultats obtenus parallèlement avec chacun de ces liquides.

[1] J'ai pris la densité du troisième liquide à différentes températures pour montrer de quelle importance est la température dans la détermination de cette densité ; on voit qu'à température égale les trois liquides ont à peu près la même densité. Il est bien entendu que, chaque fois, la densité a été prise sur le liquide rendu homogène par une agitation préalable.

I. *Dosage total des matières solides.* — Ces matières ont été dosées en évaporant, dans des capsules en platine à large surface, un volume connu de liquide, à l'étuve à eau bouillante, jusqu'à ce que deux pesées successives du résidu sec fussent identiques. Voici les résultats :

1er *liquide.* — 20 centimètres cubes ont laissé un résidu pesant 0gr,8463; 20 autres centimètres cubes ont laissé un résidu de 0gr,8552. En moyenne : 42gr,535 par litre.

2e *liquide.* — 20 centimètres cubes ont laissé 0gr,6433 de résidu sec; 20 autres centimètres cubes 0gr,6490. En moyenne : 32gr,310 par litre.

3e *liquide.* — 20 centimètres cubes ont donné 0gr,8766 de résidu; 20 autres centimètres cubes ont donné 0gr,8752. En moyenne : 43gr,795.

II. *Dosage des matières minérales.* — Les matières minérales ont été dosées en calcinant les résidus secs précédents, au rouge sombre, dans un moufle, jusqu'à ce que deux pesées successives des capsules refroidies au-dessus de l'acide sulfurique, aient donné le même résultat.

Voici les chiffres obtenus :

1er *liquide.* — 20 centimètres cubes du liquide primitif ont donné 0gr,0302 de cendres. 1gr,510 par litre.

2e *liquide.* — 20 centimètres cubes ont donné 0gr,0247 de cendres; 20 autres centimètres cubes ont donné 0gr,0250. En moyenne : 1gr,240 par litre.

3e *liquide.* — 20 centimètres cubes ont donné 0gr,0321 de cendres; 20 autres centimètres cubes ont donné 0gr,0317. En moyenne : 1gr,595 par litre.

III. *Dosage de la matière grasse.* — J'ai renoncé à l'emploi de dissolvants tels que le sulfure de carbone et le chloroforme, qui transforment le liquide à analyser en une émulsion blanche comme du lait et si stable que même au bout de vingt-quatre heures il n'y avait pas trace de séparation avec le chloroforme; avec le sulfure de carbone, la séparation s'effectuait à la longue, mais si mal que la couche inférieure était formée par la juxtaposition de globules de sulfure de carbone qui ne sont jamais réunis en liquide homogène.

L'éther n'a pas donné non plus de bons résultats : la séparation se fait très mal aussi, une grande partie du liquide éthéré restant emprisonnée dans la couche inférieure. Si, pour remédier à cet inconvénient, on emploie une grande quantité d'éther, comme l'indiquent quelques auteurs qui ont publié des analyses de liquides analogues, une autre difficulté se présente : une partie de la matière albuminoïde se coagule, en emprisonnant du corps gras qui échappe ainsi au dissolvant, même si on a le soin d'ajouter au préalable un peu de potasse caustique.

Pour ce *dosage total* de la matière grasse, j'ai eu recours à la méthode Adam, employée couramment dans les hôpitaux de Paris pour le dosage du beurre dans le lait et qui, comme on le sait, donne rapidement des résultats très exacts.

Voici les résultats que j'ai obtenus :

1er *liquide*. — 10 centimètres cubes ont donné 0gr,0431 de matière grasse; 10 autres centimètres cubes ont donné 0gr,0443. En moyenne : 4gr,37 par litre.

2e *liquide*. — 10 centimètres cubes ont donné 0gr,0386; 10 autres centimètres cubes ont donné 0gr,0386. En moyenne : 3gr,86 par litre.

3e *liquide*. — J'ai fait ici quatre dosages :

10 centimètres cubes ont donné		.....	0,0947
10	—	—	0,0981
10	—	—	0,0923
10	—	—	0,0943

Moyenne : 9gr,48 par litre.

L'examen des chiffres précédents fait immédiatement ressortir la proportion relativement considérable de matière grasse contenue dans le liquide de la troisième ponction (près de trois fois plus que dans celui de la seconde ponction et un peu plus du double que dans celui de la première).

Ce résultat confirme d'une façon bien nette le fait que l'addition de beurre au régime alimentaire du malade était destiné à mettre en évidence : la matière grasse ingérée passait dans le liquide épanché dans la cavité péritonéale.

IV. *Dosage des matières albuminoïdes*. — La liqueur primitive, débarrassée de sa matière grasse au moyen de la liqueur Adam, est transparente, de couleur verdâtre analogue à celle des liquides ascitiques; elle est additionnée d'acide acétique dilué jusqu'à réaction légèrement acide. Il se fait un précipité blanc floconneux de caséine. Après repos, la liqueur claire est décantée sur un filtre taré, et le précipité lavé plusieurs fois à l'eau acidulée par l'acide acétique, puis jeté sur le filtre et lavé à plusieurs reprises avec de l'alcool fort. Le liquide, séparé du précipité de caséine et réuni aux eaux de lavage, est absolument limpide et incolore; il est chauffé pendant une demi-heure dans un becher-glass, au milieu d'un bain marie d'eau bouillante. Il se fait un précipité blanc floconneux d'albumine ordinaire ou sérine, qui est lavé et recueilli dans les mêmes conditions que la caséine. Ces précipités ont été recueillis dans des filtres de papier, lavés à l'acide chlorhydrique et à l'eau distillée et séchés à l'étuve à eau bouillante, puis pesés entre deux verres de montre après refroidissement sur

l'acide sulfurique. La différence entre la pesée du filtre vide et du filtre chargé de matière albuminoïde donnait le poids de celle-ci.

Voici maintenant les résultats fournis par l'expérience :

1er *liquide*. — 30 centimètres cubes m'ont donné 0gr,3991 de caséine séchée à 100°. En moyenne : 13gr,3 par litre.

La liqueur, séparée de la caséine, a donné 0gr,345 d'albumine. En moyenne : 11gr,3 par litre.

2e *liquide*. — 10 centimètres cubes ont donné 0,089 de caséine ; 10 autres centimètres cubes ont donné 0,091. En moyenne : 9 grammes par litre.

Les 10 premiers centimètres cubes ont fourni 0,0895 d'albumine ; les 10 autres centimètres cubes ont fourni 0,0865 d'albumine. En moyenne : 8 grammes par litre.

3e *liquide*. — 10 centimètres cubes ont donné 0,1171 de caséine ; 10 autres centimètres cubes ont donné 0,1150 de caséine. En moyenne : 11gr,6 par litre.

Les précipités d'albumine obtenus avec les deux liqueurs précédentes ont été respectivement de 0,0890 et 0,0895. En moyenne : 8gr,925.

V. *Recherche du sucre et des peptones*. — A. Les liqueurs, parfaitement limpides, séparées des précipités successifs de caséine et d'albumine, n'ont pas donné trace de réduction après une ébullition de dix minutes avec la liqueur de Fehling ; ce qui indique l'absence de sucre. Quelques auteurs ont signalé la présence de sucre dans des liquides chyleux ; certains en ont trouvé dans le liquide provenant d'une ponction, tandis que le liquide de la ponction précédente n'en contenait point. Ces déterminations ont été faites aussi avec la liqueur de Fehling ; mais autant l'essai négatif est concluant, autant la minime réduction de la liqueur cuivrique, l'est peu ; on sait, en effet, que celle-ci peut être réduite, sans que cette réduction soit l'effet d'une matière sucrée ; plusieurs substances organiques, que l'on rencontre dans les liquides biologiques, jouissent de cette propriété.

B. Les peptones ont été recherchées dans les liqueurs débarrassées des matières albuminoïdes. Je me suis assuré que celles-ci avaient été complètement séparées, en ajoutant dans le liquide limpide deux gouttes d'acide acétique et du ferrocyanure de potassium ; même au bout de deux heures, la limpidité était restée parfaite.

Je n'ai pu constater la plus petite trace de peptone, ainsi que le démontrent les réactions suivantes qui m'ont toutes donné un résultat négatif.

Le bichlorure de mercure	n'a donné	aucun précipité.
Le bichlorure de platine	—	—
Le tannin	—	—
L'acide picrique	—	—

Enfin, la liqueur additionnée d'un excès de potasse caustique, soit à froid, soit à chaud, n'a pas donné la moindre nuance violette ou rose avec une ou deux gouttes de sulfate de cuivre au 1/10. Cette réaction du biuret est donnée comme caractéristique de la présence d'une peptone.

VI. *Dosage des matières extractives.* — Les liqueurs débarrassées, comme je l'ai dit plus haut, des corps gras et des matières albuminoïdes, renferment encore toutes les matières minérales ainsi que certaines matières organiques, soit indéterminées, soit en trop petites proportions pour pouvoir être dosées séparément; c'est l'ensemble de ces matières organiques qu'avec les auteurs, j'appelle des matières extractives.

Pour en obtenir le poids, j'ai évaporé à siccité à 100° les liqueurs renfermant ces matières et les substances minérales; en retranchant le poids de ces dernières qui est connu, j'en ai déduit par différence le poids des matières extractives.

Voici les chiffres que l'expérience m'a fournis :

1er *liquide.* — 30 centimètres cubes ont laissé un résidu de 0gr,393, c'est-à-dire 13gr,1 par litre qui, diminué de 1gr,510 de cendres, donne 11,590 de matières extractives par litre.

2e *liquide.* — 10 centimètres cubes m'ont donné un résidu de 0gr,1116, 10 autres centimètres cubes ont laissé 0gr,1147. En moyenne : 11gr,31 par litre qui, diminués de 1gr,240 de cendres, donnent 10gr,07 de matières extractives au litre.

3e *liquide.* — 10 centimètres cubes ont laissé 0gr,1328 de résidu, ce qui fait 13gr,28 au litre qui, diminués de 1gr,595 de cendres font 11gr,685 de matières extractives par 1,000 centimètres cubes.

En résumé, l'analyse des liquides des trois ponctions m'a donné les résultats suivants :

	1er LIQUIDE.	2e LIQUIDE.	3e LIQUIDE.
	gr.	gr.	gr.
Résidu sec	42,535	32,310	43,795
Et par différence, eau	957,465	967,69	956,205
Eau	957,465	967,69	956,205
Matières grasses	4,37	3,86	9,48
Caséine	13,3	9,00	11,6
Albumine	11,3	8,00	8,925
Matières extractives	11,59	10,07	11,685
Matières minérales	1,51	1,24	1,595
Perte	0,465	0,14	0,510
	1000,00	1000,00	1000,00

VII. *Recherche de la butyrine dans la matière grasse.* — Comme on l'a vu, on a fait prendre au malade du beurre en notable quantité, afin de démontrer expérimentalement la réalité du passage du chyle dans le liquide contenu dans le péritoine. L'expérience, pour être concluante, devait remplir deux conditions : 1° il fallait que la quantité de matière grasse augmentât en proportion notable dans le liquide de l'ascite ; c'est ce qui a été établi plus haut (p. 373) ; 2° il fallait en outre (et c'est là un fait plus décisif encore) constater la présence, dans cette matière grasse, d'un principe gras provenant de l'alimentation et qui ne fît pas partie de la graisse humaine : la butyrine. On n'a, en effet, signalé que rarement des traces de cette substance dans l'économie.

Voici la méthode que j'ai employée et qui m'a été inspirée par les intéressants travaux de M. Duclaux sur la détermination des acides gras volatils. Le liquide de l'ascite a été évaporé à siccité dans des vases à large surface, à la température de 50° (une température plus élevée coagule les albuminoïdes et empêche la dessiccation de se faire aussi bien).

Le résidu pulvérisé et mêlé avec du sable préalablement lavé à l'éther, a été épuisé par l'éther dans un appareil à déplacement continu, le liquide éthéré a été évaporé à siccité après filtration et a laissé comme résidu *toute* la matière grasse ; celle-ci, après fusion et dessiccation à l'étuve à eau bouillante, a été filtrée ; un poids déterminé de cette matière refroidie a été saponifié dans un ballon par un excès de potasse caustique.

On a ajouté un excès d'acide sulfurique pour mettre les acides gras en liberté, et on a procédé à la distillation en condensant, au moyen d'un réfrigérant, un volume de liquide exactement proportionnel au poids de matière grasse mise en expérience dans chaque cas. Le titre acidimétrique du liquide distillé a été déterminé au moyen d'une solution filtrée d'eau de baryte.

Dans ces conditions, les acides gras volatils (butyrique et caproïque) passent en très grande proportion à la distillation, tandis que les acides *fixes* (margarique, oléique, stéarique) sont entraînés par l'eau en bien moindre quantité. D'ailleurs, ceux-ci étant très insolubles dans l'eau, les acides volatils et solubles provenant du beurre sont seuls titrés par l'eau de baryte. Il en résulte que, si les acides volatils de la graisse provenant du liquide de la troisième ponction se trouvent notablement plus abondants que ceux de la graisse des ponctions antérieures, on ne peut attribuer cette différence qu'*à la présence des matières grasses du beurre.* Le beurre absorbé par l'intestin se retrouve donc dans le liquide ascitique.

Voici les chiffres donnés par l'expérience :

Liquide de la première ponction. — $0^{gr},9562$ de matière grasse ont été traités comme il vient d'être dit. On a recueilli 95 centimètres cubes de liquide distillé, et il a fallu, pour les neutraliser à la phta-

léine du phénol, $4^{div},6$ d'une solution d'eau de baryte contenant $2^{mg},7$ de BaO par division.

100 grammes de cette graisse auraient fourni, par le traitement, une quantité d'acides volatils solubles dans l'eau, capables de saturer 481 divisions d'eau de baryte, c'est-à-dire $1^{gr},2987$ de BaO.

Liquide de la deuxième ponction. — $1^{gr},8847$ de graisse ont été mis en expérience. On a recueilli 188 centimètres cubes de liquide qui ont exigé, pour leur naturalisation, $7^{div},6$.

100 grammes de cette graisse auraient fourni une quantité d'acides volatils saturant $392^{div},6$ d'eau de baryte, c'est-à-dire $1^{gr},120$ de BaO.

Liquide de la troisième ponction. — $2^{gr},226$ de matière grasse ont été traités de même. On a recueilli 222 centimètres cubes de liquide qui ont été saturés par 32 divisions d'eau de baryte.

100 grammes de cette matière grasse auront donc fourni une quantité d'acides volatils saturant $1,437^{div},4$ de la même eau de baryte, c'est-à-dire $3^{gr},880$.

Comme on le voit, l'expérience vérifie entièrement les prévisions. La matière grasse provenant des liquides des deux premières ponctions donne bien une petite quantité d'acides volatils solubles ; mais on ne doit pas oublier que le malade était déjà au régime lacté. *La proportion beaucoup plus forte de ces acides retirés de la matière grasse de la troisième ponction établit nettement la présence du beurre en quantité notable dans cette matière grasse.*

Autopsie pratiquée le 15 avril, à 9 heures du matin, 17 heures après la mort, par un temps frais.

A l'ouverture de l'abdomen, écoulement d'environ trois litres de liquide identique à celui qui a été retiré la veille par la dernière ponction.

Le grand épiploon est rétracté vers la grande courbure de l'estomac, où il forme une masse transversale, extrêmement dure, très épaisse, complètement transformée en tissu cancéreux.

Tout le péritoine pariétal est très épaissi, de couleur gris-ardoisée, semé de noyaux cancéreux de la grosseur d'une lentille à un pois, durs, de couleur gris blanchâtre avec des points d'hypérémie, donnant peu ou point de suc à la coupe. Aucun de ces noyaux n'est ulcéré. Le péritoine du petit bassin est également très épaissi, et forme au-dessus de la vessie un véritable plastron semé de noyaux cancéreux.

Les anses de l'intestin grêle sont soudées les unes aux autres par des adhérences assez fortes, en partie fibreuses, en partie carcinomateuses, et forment un paquet arrondi, dont le pédicule est constitué par le mésentère, extrêmement induré, rétracté, semé de ganglions et de nodules cancéreux.

Estomac non dilaté ; sa surface externe de couleur ardoisée, hérissée de petits nodules cancéreux. La portion pylorique adhère inti-

mement au hile du foie et aux ganglions cancéreux de cette région. A l'ouverture de l'estomac, la muqueuse paraît absolument saine et sans hyperémie; le pylore est extrêmement épaissi en forme d'anneau; les parois sont grisâtres et infiltrées par le néoplasme ; mais la muqueuse pylorique n'est le siège d'aucune ulcération ni d'aucune végétation; l'orifice est libre, plutôt élargi que rétréci.

Le gros intestin, sur toute sa longueur, est recouvert sur sa face séreuse, de noyaux cancéreux, dont quelques-uns, au niveau du côlon transverse, sont de la grosseur d'une noix.

Le ligament falciforme du foie est criblé de ces mêmes noyaux. Le diaphragme adhère intimement à la surface convexe du foie. Sur cette surface, immédiatement sous la capsule de Glisson très épaissie, un certain nombre de noyaux cancéreux, grisâtres, de la grosseur d'une noisette.

Dans l'intérieur du foie, il existe aussi quelques nodules, mais plus rares, de la dimension d'une lentille à une tête d'épingle. Le parenchyme du foie paraît sain. La vésicule contient une bile brune, fluide. Le canal cholédoque est libre.

Entre les deux feuillets du mésentère se trouvent en très grand nombre des ganglions durs, cancéreux. Les ganglions rétro-péritonéaux, très volumineux, offrent la même altération. On n'aperçoit pas, au premier aspect, de vaisseaux chylifères se dessinant en blanc à la surface du mésentère ; mais par un examen attentif, à deux endroits différents, on voit s'écouler, par *deux petits pertuis existant sur la lame antérieure du mésentère, un liquide blanchâtre, ressemblant tout à fait à du lait où à du chyle*, et d'une coloration plus franchement laiteuse que le liquide de l'ascite : ce sont des ruptures des chylifères dans le péritoine. La pointe d'une pipette est introduite à plusieurs reprises dans ces petites ouvertures des chylifères, et on aspire ainsi près d'un centimètre cube de chyle. Je rappelle ici que cette constatation a été faite, sans que l'on ait touché l'intestin, afin d'éviter de tirailler les anses intestinales, et de produire des déchirures du mésentère. Il est certain que les petits orifices, par où le chyle s'échappait des vaisseaux blancs dans le péritoine, n'ont pas été produits par les manœuvres de l'autopsie.

Mais l'examen attentif de l'intestin grêle a fourni des résultats encore plus intéressants. La surface externe de cet intestin présente une teinte rouge foncée d'hypérémie générale, et est parsemée çà et là de nodules cancéreux, durs, de la grosseur d'un grain de mil à celle d'un pois. En outre, sur ce fond rouge se détachent *un grand nombre de taches blanchâtres, ou gris blanchâtres, plusieurs d'un blanc laiteux*, (Pl. VII, *fig.* 1, *e*, *e*) qui à un examen superficiel ressemblent à ces reliquats inflammatoires communément appelés, lorsqu'ils se rencontrent sur les séreuses, du nom de plaques laiteuses. Toutefois à un examen plus attentif, on constate que ces plaques forment un léger relief, comme si la séreuse

avait été soulevée par un exsudat. En outre, la couleur de ces plaques n'est pas nacrée et brillante, mais d'un blanc mat, franchement lactescent. *En piquant la séreuse au niveau de ces plaques avec la pointe de la pipette, l'effilure se remplit d'un liquide blanc, laiteux, de véritable chyle*, et en aspirant doucement on peut en recueillir des quantités notables. Ces plaques blanches ne sont donc autre chose qu'une infiltration sous-séreuse de chyle, *des extravasations chyleuses* soulevant la séreuse intestinale. Mon collègue M. Landouzy, que je rendis témoin de ce fait à l'autopsie, compara avec justesse ces plaques aux nappes sous-séreuses de mercure que l'on voit sur les pièces anatomiques, là où des ruptures se sont produites par un accident dans l'injection.

Ces ecchymoses sous-séreuses de chyle *n'existent que sur l'intestin grêle*, mais sur toute sa longueur, depuis le duodenum jusqu'au voisinage de la valvule-iléo-cœcale; elles sont abondantes surtout le long du jéjunum. Leurs dimensions varient : quelques-unes mesurent de 2 à 3 centimètres de long, sur plus de 1 centimètre de large; d'autres sont plus petites; les contours en sont arrondis ou irrégulièrement configurés. Ces plaques se voient surtout sur le bord libre de l'intestin.

La surface externe de l'estomac non plus que celle du gros intestin ne présentent de plaques semblables.

A l'examen microscopique du liquide recueilli à l'aide de la pipette dans les fistules chyleuses du mesentère et dans les plaques sous-séreuses de l'intestin, on retrouve tous les caractères du chyle : innombrables particules graisseuses, extrêmement fines, animées de mouvement brownien; de rares granulations graisseuses plus volumineuses et, enfin, plus rares encore, des gouttelettes assez volumineuses; très peu de leucocytes et de rares globules rouges, beaucoup moins nombreux que dans le liquide de l'ascite; très peu de bactéries de la putréfaction.

Mais la suite de l'autopsie nous réservait une constatation nouvelle et tout aussi instructive.

A l'ouverture de l'intestin grêle, on le trouve rempli par un chyme demi-liquide, jaune verdâtre, fortement coloré par la bile; mais en enlevant ce contenu sous un filet d'eau, on constate l'état suivant de la muqueuse : elle est rouge, fortement vascularisée par places, mais sans aucune ecchymose, sans ulcération, sans production cancéreuse. Par places, contrastant avec cette coloration rouge, il existe *des portions de la muqueuse d'une coloration blanche, laiteuse, très saisissante* (Voy. Pl. VIII, *fig.* 2, *p,p,p*). Cette coloration est plus prononcée sur le sommet des valvules conniventes que sur les dépressions qui les séparent, mais où cependant elle existe. C'est absolument l'aspect de la muqueuse intestinale, tel que les physiologistes le décrivent quand on vient à ouvrir l'intestin d'un animal tué en pleine digestion de substances grasses. A l'œil nu déjà, on aperçoit que cette coloration de la muqueuse est surtout due à la coloration blanche des villosités, ce dont on s'assure

encore mieux à la loupe ou en examinant l'intestin sous l'eau, où l'on voit très nettement les villosités flotter sous la forme de petites houppes blanches, serrées. Examinées à l'état frais, à un faible grossissement, les villosités apparaissent gorgées dans toute leur épaisseur de gouttelettes graisseuses, de dimension variable. En incisant la muqueuse on voit que la sous-muqueuse, à ce niveau, est infiltrée d'un liquide blanchâtre, et, en pressant les bords de l'incision, on fait sourdre un liquide laiteux. Ces portions blanches de la muqueuse, dont plusieurs mesurent 5 à 6 centimètres de longueur, sont plus étendues et plus nombreuses sur le duodenum et le jejunum que sur l'iléon. Elles se rencontrent surtout aux mêmes points, où, quand on regarde l'intestin par sa surface séreuse, on constate la présence des ecchymoses chyleuses sous-séreuses, précédemment décrites.

On constate en outre que ces parties blanches de la muqueuse et ces extravasations chyleuses sous-séreuses sont surtout accusées dans certaines régions de l'intestin grêle, régions dans lesquelles se voit la disposition suivante : à ces endroits, au niveau même de l'insertion du mésentère sur l'intestin il existe, sur toute la longueur de cette insertion, une quantité considérable de nodules cancéreux, alignés les uns à côté des autres, en série monoliforme, paraissant occuper et oblitérer les chylifères au point même de leur émergence de l'intestin. Il existe donc à ce niveau une nouvelle barrière cancéreuse, dont les effets s'ajoutent à l'obstruction créée plus haut par la dégénérescence des ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux [1].

On dissèque le canal thoracique, depuis la citerne de Pecquet jusque dans l'intérieur du thorax ; le canal est normal et sa lumière libre. A l'aide d'une pipette effilée, on aspire de son intérieur un liquide blanchâtre, légèrement rosé, qui, à l'examen microscopique, contient la même poussière graisseuse que celle du chyle, mais moins abondante, quelques globules de graisse plus volumineux, des globules rouges et un certain nombre de leucocytes granuleux. On reconnaît à ces caractères la lymphe, telle qu'elle se présente dans le canal thoracique.

Le gros intestin est rempli de matières fécales verdâtres, molles, qui dans l'S iliaque prennent une consistance plus grande. La muqueuse est saine.

Le pancréas est normal, sauf à sa partie moyenne, où l'on trouve un noyau cancéreux.

[1] Je suis enclin à voir là un exemple probable *de transport rétrograde* des produits néo-plasiques dans les lymphatiques, sur lequel M. de Recklinghausen a récemment attiré l'attention (Ueber die venöse Embolie und retrograden Transport in den Venen und in den Lymphgefässen (*Virchow's Arch.*, Band 100, 1885, p. 503). Il paraît bien y avoir eu ici transport rétrograde des produits cancéreux des ganglions mésentériques aux vaisseaux chylifères, à leur point d'émergence de l'intestin.

Rate petite. La capsule est extrêmement épaissie. Pas de néoplasie cancéreuse.

Les reins n'en renferment pas non plus. Ils sont petits, durs, lisses.

Environ 100 grammes de sérosité tout à fait transparente dans le péricarde. Cœur mou, pesant 210 grammes ; pas de lésions valvulaires ; quelques plaques jaunes à l'origine de l'aorte. Le cerveau n'est pas examiné.

Après durcissement par l'alcool absolu, des coupes sont pratiquées sur les divers organes envahis par le néoplasme. Celui-ci présente partout une structure identique caractérisée par des travées conjonctives, épaisses, formant des alvéoles remplies de cellules, quelques unes volumineuses, la plupart petites et rondes, dont le noyau se colore vivement par le carmin. Par places, dans une alvéole, un certain nombre de ces cellules sont dégénérées et se colorent uniformément en jaune par l'acide picrique. Il s'agit donc d'un *cancer alvéolaire* (squirrhe), ayant débuté primitivement par le pylore, sans atteinte appréciable de la muqueuse, et s'étant propagé au grand épiploon, aux ganglions rétro-péritonéaux, mésentériques (le ganglion induré de l'aîne gauche était également cancéreux) à tout le péritoine et au foie. En dehors des noyaux cancéreux, la structure du foie est normale ; les reins présentent un léger degré de néphrite interstitielle.

III

Les principales particularités de cette observation fournissent autant de preuves de la nature chyleuse de l'épanchement, et la démonstration ici est complète et rigoureuse.

On retrouve d'abord un certain nombre de caractères dont plusieurs ont été déjà invoqués par nos devanciers et qui militent en faveur de l'origine chyleuse de l'épanchement : c'est l'aspect tout spécial et la nature du liquide, sa composition chimique, ses analogies si grandes avec le chyle et surtout l'état de finesse extrême de l'émulsion graisseuse.

Tous les observateurs ont été frappés de ce fait, et il n'y a guère que la lymphe ou le sang qui contienne la graisse à un degré tel et aussi régulier de division. Les globules graisseux du lait sont beaucoup plus volumineux, et il en est de même de ceux qu'on rencontre dans les vieux exsudats inflammatoires, purulents ou cancéreux ayant subi la régression graisseuse. Dans ce dernier cas on trouve en outre, généralement,

des corps granuleux, des cellules analogues aux cellules de colostrum, ou des cellules cancéreuses en voie de désintégration, tous caractères qui faisaient défaut ici.

L'*abondance et la rapidité de reproduction de l'épanchement, avec les mêmes caractères*, dans l'intervalle de deux ponctions rapprochées, est encore un motif qui permet difficilement d'accepter qu'il s'agisse là d'un exsudat rendu lactescent par le mélange de cellules (purulentes, cancéreuses ou autres) en voie de colliquation graisseuse. Il est impossible, en effet, d'admettre que cette transformation puisse s'effectuer avec une telle promptitude et une telle régularité.

Mais voici dans notre cas une preuve qui, à elle seule, comporte déjà toute la valeur d'une *démonstration expérimentale :* dans le liquide de la première ponction, la proportion de graisse est dosée ; elle est de $4^{gr},37$ par litre. Deux jours après, une nouvelle ponction est pratiquée ; le liquide renferme $3^{gr},86$ de graisse par litre. Cette légère diminution (qui porte du reste aussi sur les autres matériaux solides) s'explique aisément, si l'on réfléchit que le liquide de la première ponction a séjourné dans le péritoine pendant plusieurs mois, et qu'une résorption d'une certaine quantité d'eau a dû se faire pendant ce long espace de temps, résorption qui n'a pu évidemment s'effectuer dans la même mesure pendant les deux jours qui se sont seulement écoulés entre la première et la deuxième ponction. Le premier liquide devait donc tout naturellement être plus riche en matériaux solides et particulièrement engraisse, que celui de la deuxième ponction. Aussitôt après cette deuxième ponction, le malade est soumis systématiquement à un régime spécial ; il ne prend que du lait additionné de graisse. La physiologie nous enseigne que les matières grasses s'absorbent surtout par les chylifères. *Si donc* (tel est le raisonnement qui m'a guidé) *l'épanchement est réellement un épanchement de chyle, la proportion de graisse que l'analyse chimique accusera dans le liquide de la troisième ponction, pratiquée quelques jours après que le malade aura été soumis à ce régime spécial, devra être plus considérable qu'auparavant.*

L'événement a pleinement justifié ces prévisions.

Quatre jours après que le régime gras a été institué, une nouvelle ponction de trois litres est pratiquée. Le liquide renferme 9gr,48 de graisse par litre, *c'est-à-dire trois fois plus de graisse* que le liquide retiré par la ponction précédente.

M. Guinochet a encore poussé plus loin cette investigation. Il a dosé la *butyrine* dans le liquide des trois ponctions et il a constaté que la proportion de cette butyrine était trois fois plus forte dans le liquide de la dernière ponction : preuve nouvelle que le beurre ingéré passait directement dans le liquide ascitique. La faible proportion de butyrine trouvée dans les liquides des deux premières ponctions provenait de ce que le malade prenait déjà du lait depuis quelque temps.

Voilà donc une modification apportée, d'une façon voulue, dans la composition du chyle et qui retentit aussitôt de la manière la plus nette sur la composition de l'épanchement intrapéritonéal, au point de tripler au bout de quelques jours la proportion de graisse qu'il renferme.

Si l'épanchement n'avait de chyleux que l'apparence, et si cette apparence était due à la régression graisseuse des cellules exsudées, un pareil phénomène aurait-il pu être provoqué?

J'arrive aux résultats de l'autopsie; elle révèle un cancer alvéolaire (squirrhe) du pylore, avec carcinose secondaire du péritoine, du foie et des ganglions abdominaux. Rappelons que, partout, ce cancer affecte la forme dure, et que notamment, aucun des innombrables nodules dont est parsemé le péritoine, n'est ulcéré ou ramolli. On ne saurait donc, dans ce cas, invoquer une fonte régressive du néoplasme, dont les produits auraient donné à l'ascite un aspect chyliforme.

En revanche, ce que l'on constate, c'est la transformation des ganglions rétro-péritonéaux et mésentériques en masses très dures, qui, à l'examen microscopique, apparaissent presque exclusivement constituées par du tissu fibreux dense, creusé d'alvéoles remplies de cellules cancéreuses. L'imperméabilité de ces ganglions est ainsi constituée. En outre, le mésentère rétracté et épaissi est semé d'autres nodules cancéreux qui paraissent indépendants des ganglions, et, exactement au niveau de l'insertion du mésentère sur l'intestin grêle (voy. Pl. VII,

fig. 2, *c*, *c*), existe par places une rangée continue de noyaux cancéreux serrés les uns contre les autres, créant ainsi un nouvel obstacle à l'écoulement du chyle à l'endroit même où les vaisseaux blancs se détachent de l'intestin.

Il ne nous a pas été donné de voir les vaisseaux chylifères se dessiner sous la forme de filets blanchâtres le long du mésentère; l'épaississement et l'opacité de ce repli rendaient cette constatation impossible ; mais en deux points, au-dessous de ganglions dégénérés, nous avons constaté deux petites ouvertures donnant issue à un liquide chyleux typique; en un mot, *deux fistulettes chyleuses.*

L'autopsie a été pratiquée avec le plus grand soin, et toute traction sur le paquet intestinal et le mésentère avait été évitée afin d'écarter l'objection, qui pouvait être faite, de rupture artificielle ; tout nous autorise à penser que ces deux solutions de continuité des chylifères, au niveau du mésentère, *existaient pendant la vie du sujet.*

Mais, si toutefois des réserves peuvent être faites sur ce dernier point, il n'en est pas de même en ce qui concerne les autres lésions caractéristiques de la stase et de l'extravasation chyleuses. La surface externe de l'intestin grêle (à l'exclusion de l'estomac et du gros intestin) est couverte de ces plaques blanchâtres sur la description desquelles je n'ai pas à revenir, et qui se montrèrent être de véritables *ecchymoses sous-séreuses de chyle* (Pl. VII, *fig.* 1, *e*, *e*).

Il est certain que, pendant la vie, l'effusion chyleuse a été plus loin encore et s'est effectuée dans l'intérieur même du péritoine, soit par la voie des stomates de la séreuse, soit par transsudation, soit par rupture. On pourrait, à la rigueur, objecter que ces plaques n'étaient autre chose que des fausses membranes inflammatoires, infiltrées par le liquide lactescent du péritoine. Telle avait même été, je le reconnais, ma première impression, mais je reconnus facilement qu'il s'agissait en réalité d'une infiltration sous-séreuse de chyle; la surface des plaques était parfaitement lisse, formée par le soulèvement de la séreuse, laissant apercevoir par transparence le chyle sous-jacent et la pointe de la pipette, en pénétrant, vidait presque totalement le contenu de ces ampoules

chyleuses qui s'affaissaient aussitôt. Ajoutons que ces plaques manquaient complètement sur la surface externe de l'estomac, qui était cependant semé de nodules cancéreux, ainsi que sur toute l'étendue du gros intestin. Elles siégeaient exclusivement sur l'intestin grêle, c'est-à-dire sur la portion du tractus intestinal où se fait l'absorption du chyle.

Enfin, l'aspect si saisissant et la couleur laiteuse de la muqueuse intestinale, par places, due à la réplétion des villosités par de la graisse, apportent une nouvelle preuve de stase et de rétention chyleuses. Le malade n'avait plus pris de lait ni d'aliments d'aucune sorte depuis huit à dix heures environ avant de succomber, et cependant l'état de son intestin grêle fut trouvé identique à celui que l'on constate parfois chez les individus sains, chez les suppliciés morts en pleine digestion ou chez les animaux ouverts dans les mêmes circonstances.

En résumé, l'imperméabilité des ganglions mésentériques d'une part, et d'autre part l'obstruction des troncules lymphatiques, à leur émergence de l'intestin, par des noyaux cancéreux, ont eu pour effet : 1° la stase chyleuse dans les villosités et dans la muqueuse intestinale ; 2° l'extravasation du chyle sous forme de plaques, sous la séreuse intestinale et probablement aussi dans la cavité de la séreuse; 3° la rupture d'un certain nombre de chylifères dans leur trajet mésentérique.

Ces dispositions anatomiques ont été mises en lumière d'une façon saisissante, grâce à une véritable *injection naturelle* de l'appareil chylifère, qu'a réalisée chez ce malade le régime spécial auquel il a été soumis dans les derniers jours de sa vie.

Ainsi, par un ensemble de preuves à la fois expérimentales et anatomiques, se trouve établie la réalité de l'ascite chyleuse.

Je ferai remarquer que, dans ce cas, les choses se sont présentées de façon à rendre la démonstration complète et irréfutable. Ce fait réalise toutes les conditions d'un *cas type*. Mais il eût suffi, par exemple, que le malade n'ait pas été soumis au régime spécial qui a été institué, ou qu'il ne l'ait pas supporté, ou simplement que la mort ait été précédée d'une période un peu plus prolongée d'inanition, pour que la preuve

décisive, fournie par l'injection naturelle des vaisseaux chylifères, n'ait pas pu être faite. Le cas eût été rangé dans la catégorie des ascites chyliformes ou pseudo-chyleuses. Presque toutes les observations antérieures d'ascite chyleuse présentent des lacunes de cette sorte et c'est pour cela qu'on a été conduit à en nier complètement l'existence. On sera sans doute moins absolu dans l'avenir; la démonstration si entière dans le cas présent pourra être invoquée pour l'interprétation de cas moins typiques, mais dans lesquels cependant l'aspect et la nature du liquide épanché, la rapidité de sa reproduction avec les mêmes caractères, enfin l'existence de lésions de l'appareil chylifère, des ganglions mésentériques ou du canal thoracique permettront d'affirmer l'origine chyleuse de l'épanchement.

IV

Il existe dans la littérature quelques observations d'ascite chyleuse qui se rapprochent à certains points de vue de la précédente et que je crois bien faire de relater brièvement ici.

Cas de Rokitansky [1]. — « Chez une pensionnaire de l'hôpital, morte à 62 ans, on trouve à l'autopsie : de l'anasarque, *un épanchement très notable, dans les deux plèvres et dans le péritoine, d'un liquide trouble, blanchâtre, d'apparence laiteuse* (milchartig); dilatation et hypertrophie du cœur avec épaississement et raccourcissement de la valvule mitrale; épaississement de la portion pylorique de l'estomac; les *villosités intestinales sont gorgées d'un liquide blanchâtre.* Dilatation des lymphatiques sous-pleuraux du poumon, mais surtout des chylifères et du canal thoracique. Les chylifères depuis leur point de départ de l'intestin grêle jusqu'aux premiers ganglions sont dilatés, noueux, remplis d'une masse blanche, molle, analogue à du savon mou. Cette masse se désagrège d'une façon uniforme dans l'eau en lui communiquant un trouble opalescent. Elle se composait d'agglomérats de particules graisseuses, de groupes de cristaux gras (margarine) de gouttelettes graisseuses et de quelques cellules nucléées. Par places, au niveau des renflements variqueux des chylifères, cette masse était plus

[1] *Lehrbuch der patholog. Anatomie*, 3e édit., 1855, t. II, p. 388 (cas déjà cité par Quincke dans son mémoire).

jaunâtre et adhérait à la paroi. L'intérieur du vaisseau dans ces points était revêtu d'un réseau fibrillaire et par places oblitéré... La citerne de Pecquet était dilatée, ses parois épaissies; elle était tapissée à son intérieur par une couche gris rosé de végétations en forme de massue et de ponts fibreux allant d'une paroi à l'autre. Ce même cloisonnement se retrouvait dans le canal thoracique; celui-ci était en outre rempli par places des mêmes masses blanchâtres, à d'autres points complétement oblitéré par des cicatrices fibreuses. »

Quelque sommaire que soit ce protocole d'autopsie, il est cependant très remarquable. Il s'agit ici d'une obstruction des chylifères et du canal thoracique par des bouchons caséo-graisseux et, en certains points, par des cicatrices fibreuses; il y avait un épanchement chyleux dans les deux plèvres et dans le péritoine; enfin Rokitansky a noté, comme dans notre cas, la *coloration blanche et la réplétion chyleuse des villosités intestinales.*

Cas de M. Quincke (*loc. cit.*, p. 128) [résumé]. — Femme de 30 ans, atteinte d'ascite énorme et d'œdème des extrémités inférieures. Dans l'espace d'environ trois mois, six ponctions furent pratiquées, donnant issue chaque fois à près de 10 litres d'un liquide blanc comme du lait, alcalin, sans odeur, se couvrant au repos d'une mince couche crémeuse. A l'examen microscopique, il renfermait de très fines molécules graisseuses et quelques leucocytes granuleux. La mort eut lieu par épuisement.

L'autopsie fut pratiquée par le professeur Langhans; malheureusement le cadavre était en état de putréfaction très avancée. Je ne relate que ce qui se rapporte à la cavité abdominale. « Cette cavité est remplie d'une grande quantité de liquide ayant les caractères macroscopiques et microscopiques du chyle; il ne contient pas de coagulum; on trouve seulement sur la partie inférieure de l'iléon un léger dépôt fibrineux. La séreuse de l'intestin ainsi que celle de la paroi abdominale est fortement épaissie et présente de nombreuses et fortes adhérences qui réunissent les anses intestinales entre elles et à la paroi abdominale. Çà et là ces adhérences sont infiltrées par le liquide chyleux, d'où un aspect laiteux et trouble. « Mais ce qui est particulièrement remarquable, c'est l'état de la paroi de *l'intestin grêle.* La séreuse est uniformément rouge et épaissie. Environ 2 à 3 mètres au-dessus de la valvule iléo-cœcale se dessine sur l'intestin une *injection extrêmement accusée des chylifères* qui s'étend jusqu'au duodénum; ces vaisseaux sont remplis d'une masse blanc laiteux, ressemblant tout à fait au chyle. *A côté des chylifères dilatés on trouve des taches arrondies, légèrement proéminentes, d'un blanc laiteux, de 2 à 3 millimètres*

de diamètre, qui sont probablement des extravasats chyleux. A l'incision, le contenu blanc laiteux ne s'échappe ni des chylifères ni des extravasats, ce contenu est coagulé. *La même rétention chyleuse s'observe sur toute la muqueuse tuméfiée de l'intestin grêle à un degré très accusé, tant sur la muqueuse elle-même, particulièrement sur le sommet des plis, que dans la sous-muqueuse.* Celle-ci renferme aussi des amas de chyle, sous forme de taches de 5 millimètres de diamètre. Ce n'est que sur les 20 derniers centimètres de l'iléon que le chyle n'apparaît plus que sous forme de petits points blancs très disséminés.

« Les chylifères ne sont injectés que sur l'intestin grêle, cette injection cesse à l'insertion du mésentère sur l'intestin; elle n'existe pas davantage sur les chylifères du mésentère; les ganglions mésentériques sont petits, sans rétention chyleuse. Le canal thoracique est normal.

« L'obstacle à l'écoulement du chyle ne peut donc être cherché que là où le mésentère s'insère sur l'intestin. A cet endroit, on constate un épaississement inflammatoire des deux feuillets du mésentère; le tissu adipeux qui s'y trouve à l'état normal est transformé en un tissu conjonctif dense et froncé qui se continue avec les adhérences superficielles du mésentère. Il est probable que cette disposition entraînait le rétrécissement et l'occlusion totale des chylifères; l'état avancé de putréfaction ne permit point d'éclaircir tout à fait ce dernier point. »

On est frappé des analogies étroites que ce fait offre, à beaucoup d'égards, avec le nôtre : même stase chyleuse dans les villosités et dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle, mêmes *extravasats* chyleux, quoique moins étendus, sous la séreuse, même obstacle, quoique de nature fibreuse et non cancéreuse, siégeant à l'insertion du mésentère sur l'intestin et étranglant les chylifères à leur émergence de ce dernier. Rappelons enfin que M. Quincke mentionne dans l'observation que la malade ne prenait guère autre chose que du lait.

Je ne puis omettre l'intéressante observation « d'ascite chyleuse » que M. Whitla (de Belfast) a récemment publiée[1]; ici on put s'assurer que l'ascite était due à une oblitération du canal thoracique, avec rupture de ce canal au-dessous de l'obstacle.

Cas de M. Whitla (résumé). — Enfant de 13 ans, ascite considérable. En moins de trois mois, on pratique six ponctions évacuant en moyenne

[1] Whitla (W.), Chylous ascites (*British med. Journ.*, 1885, p. 1039).

chaque fois environ 12 litres d'un liquide d'apparence laiteuse, alcalin, ne se coagulant pas spontanément, mais bien par la chaleur et l'acide nitrique. Agité avec de l'éther il s'éclaircissait presque complètement; l'éther évaporé laissait un résidu formé de graisse. A l'examen microscopique, innombrables petits corps moléculaires, qu'il est impossible de mesurer, identiques à ceux que l'on trouve dans le chyle, quelques globules blancs et rouges.

L'examen chimique fut pratiqué par le professeur Matthew Hay (d'Aberdeen). Il a donné les résultats suivants :

Eau	94,085 %		
Matières solides	5,915		
	Inorganiques	0,995 %	
	Organiques..	4,920	
		Albumine.....	2,878 %
		Graisse	1,030
		Sucre.....	0,802
		Autres matières organiques	0,802

« Ce liquide, ajoute M. Hay, à en juger par sa composition chimique, paraît consister entièrement en chyle pur; étant donnée la faible proportion d'albumine qu'il contient, le chyle ne paraît pas avoir été mélangé notablement avec de la sérosité provenant du péritoine. »

Autopsie pratiquée une heure et demie après la mort. On constate un tuberculose miliaire généralisée des poumons (sans excavations ni foyers caséeux), du foie, du péritoine qui est semé de myriades de granulations grises; la portion du mésentère qui se réfléchit de l'intestin grêle sur le duodénum est très épaissie, infiltrée de granulations et renferme des ganglions très volumineux, d'où une tumeur située dans l'abdomen, au-devant de la colonne vertébrale, que l'on avait sentie pendant la vie (après la ponction).

Le canal thoracique fut disséqué avec le plus grand soin par un anatomiste de profession, le professeur Redfern. « Le tiers inférieur de ce canal est considérablement dilaté; les parois ont une épaisseur normale et leur surface interne est lisse. A la partie supérieure de cette portion, où existe encore une légère dilatation, les parois sont épaissies et la surface externe présente de petites saillies qui à l'œil nu paraissent être de petits tubercules miliaires. *A la partie inférieure de la portion dilatée existe une perforation très nette, comme si elle avait été produite par une chevrotine;* les bords en sont très nets et non infiltrés de tubercules; les parois du canal à ce niveau paraissent amincis. C'est par cette ouverture que, pendant la vie, le chyle s'écoulait dans le péritoine ». (Un dessin, accompagnant la note, rend bien compte de cette disposition.) « Il est impossible d'admettre que cette perforation ait été produite artificiellement par la dissection.

M. Redfern et moi-même y avons apporté un soin trop grand pour qu'une pareille méprise fût possible. Les bords de l'orifice étaient nettement arrondis, comme sous l'influence d'une action vitale, toute différente d'une violence *post mortem*.

« Le tiers moyen du canal thoracique, à sa partie inférieure, sur une très petite étendue, admet une fine aiguille à tricoter, et est rempli par un bouchon de fibrine; à ce niveau, la face interne présente quelques granulations miliaires. Plus haut, le canal est transformé en un cordon imperméable, dur comme un fil à ligature. Ses parois sont dures et la coupe montre, au microscope, les vestiges de la lumière sous la forme d'une ligne transversale entourée de parois épaissies et fibreuses.

« Le tiers supérieur du canal, dans sa portion inférieure, présente la même imperméabilité et le même aspect; plus haut, vient une portion où l'on voit encore une lumière centrale avec des parois épaissies; plus haut encore, nouvelle portion imperméable; enfin l'extrémité supérieure du canal est parfaitement normale. Il n'y a pas de ganglions hypertrophiés qui compriment le canal, non plus que de tissu fibreux cicatriciel dans son voisinage.

« A l'examen microscopique, pratiqué par le Dr Maguire, les granulations signalées sur la tunique interne ont été reconnues être tuberculeuses. La portion oblitérée du canal montra également, au milieu du tissu fibreux formé par l'épaississement des parois, de petits tubercules, avec des cellules géantes. On est donc conduit à conclure que l'oblitération du canal a été déterminée par le dépôt de tubercules à sa face interne. Le chyle, continuant à affluer, amena la dilatation de la citerne et finalement sa rupture.

V

Conclusions. — Il existe une variété rare d'ascite qui est produite par l'épanchement du chyle dans la cavité péritonéale; le nom d'ascite chyleuse doit lui être maintenu.

Cet épanchement résulte toujours d'une lésion ou d'un obstacle siégeant sur les vaisseaux chylifères, les ganglions ou le canal thoracique.

L'irruption du chyle dans le péritoine a lieu soit par franche solution de continuité des chylifères ou du canal thoracique, soit par transsudation.

Ce mécanisme, démontré rigoureusement dans le cas qui fait l'objet de ce travail, peut être invoqué pour l'interprétation de faits analogues, où la constatation anatomique, sou-

vent fort délicate, de la stase chyleuse et de l'effraction des vaisseaux blancs a fait défaut.

Cliniquement, la nature chyleuse de l'épanchement peut déjà être affirmée presque avec certitude, d'après les caractères suivants : l'aspect laiteux et homogène du liquide, l'extrême finesse et la régularité de l'émulsion graisseuse qu'il renferme, sa pauvreté en globules blancs et rouges, la rapidité de reproduction de l'épanchement avec les mêmes caractères. Enfin, l'expérience instituée par nous, si elle réussit, sera décisive : elle consiste à doser la quantité de graisse contenue dans le liquide d'une première ponction ; à soumettre ensuite le malade à un régime riche en matière grasse, et à constater dans le liquide de la ponction, pratiquée quelques jours après, une augmentation considérable (le triple dans notre cas) de la teneur en graisse.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE VII.

Fig. 1.

Portion de l'intestin grêle, vue par sa face séreuse.

e, *e*, *e*, extravasats chyleux sous-séreux, apparaissant sous forme de plaques d'un blanc laiteux ;

n, nodule cancéreux ;

Fig. 2.

La même portion d'intestin grêle, vue par sa face muqueuse ;

p, *p*, *p*, parties de la muqueuse colorées en blanc par la réplétion chyleuse des villosités et de la sous-muqueuse ;

c, *c*, tumeurs cancéreuses du bord adhérent de l'intestin.

IV

LES BACILLES DANS LA TUBERCULOSE MILIAIRE. TUBERCULOSE GLOMÉRULAIRE DU REIN,

Par M. **RAY. DURAND FARDEL.**

Préparateur au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté.

(PLANCHE VIII.)

Travail du laboratoire de M. CORNIL.

I

Bien avant l'existence des doctrines parasitaires qui règnent aujourd'hui et viennent éclairer d'un jour tout nouveau une quantité de points restés obscurs jusque-là dans l'histoire des maladies, la tuberculose miliaire aiguë était considérée comme une maladie infectieuse.

Waller en faisait une maladie analogue à la fièvre typhoïde ; Stokes la disait contagieuse ; Empis enfin la décrivait comme une affection spéciale qui « doit être rangée à côté de la diphtérie, de l'érysipèle, du rhumatisme aigu, de la fièvre puerpérale, etc... », En la séparant de la tuberculose, il faisait une grosse erreur ; mais en même temps il la mettait dans sa vraie place nosologique, et c'est le *tubercule* qui devait plus tard venir se ranger à côté de la *granulation*.

Dans son article magistral de la phthisie, qui restera comme le testament de la tuberculose avant le bacille, M. Hanot, tout en condamnant les doctrines séparatistes, établit nette-

ment le parallèle clinique qui existe entre la phthisie aiguë et les grandes pyrexies.

La découverte de Koch est venue mettre l'accord entre ces opinions divergentes : la tuberculose est bien *une* dans son principe infectieux. Si elle est multiple dans ses manifestations cliniques, cela tient peut-être, comme le dit Hanot, à ce que « les diverses lésions d'une maladie virulente ne sont pas toutes virulentes au même degré ».

Peut-être aussi faut-il attribuer ces différences à des localisations variables et au déversement fortuit des principes infectieux dans des voies de propagation rapide.

Buhl, dès 1857, disait : « La tuberculose miliaire aiguë est une maladie infectieuse qui se produira chaque fois que des matières caséeuses seront introduites dans le torrent circulatoire. » Si l'on remplace le mot *caséeuses* par le mot *tuberculeuses*, nous croyons que l'on peut adopter pleinement cette définition.

Les innombrables travaux modernes sur la tuberculose bacillaire ont établi la localisation des micro-organismes dans beaucoup de lésions des différents organes : presque partout on a trouvé des bacilles dans les vaisseaux.

Cornil et Babès [1], dans le mémoire qu'ils ont communiqué en 1883 à l'Académie de médecine, signalent particulièrement la présence des bacilles dans les vaisseaux oblitérés, au centre des granulations tuberculeuses.

Ce fait, intéressant en lui-même, n'a pas une signification pathogénique très nette dans une lésion tuberculeuse ancienne, où tous les éléments compris dans la granulation sont en rapport plus ou moins intime avec des bacilles.

La constatation de ces micro-organismes dans les vaisseaux dans les cas de tuberculose miliaire aiguë, où les lésions sont peu avancées, avait une bien plus grande importance. Malheureusement, cette constatation n'a pas été faite fréquemment. Nous ne pouvons nous défendre de penser que les recherches ont peut-être laissé à désirer comme méthode, tant ce mode de propagation est satisfaisant pour l'esprit : étant

[1] *Académie de Médecine*, 24 avril et 1er mai 1883.

donnée la nature infectieuse de la tuberculose, l'idée de transport de l'agent pathogène par les voies de la circulation sanguine répond absolument à cette diffusion subite, par tout l'organisme, d'une même lésion à un même stade d'évolution.

D'ailleurs, ce n'est pas là seulement une vue de l'esprit, et plusieurs auteurs ont décrit des bacilles dans les vaisseaux des lésions granuliques. Benda[1], en Allemagne, a même proposé de remplacer la dénomination de Tuberculose miliaire aiguë par celle de Bacillémie.

C'est surtout dans les faits d'inoculation qu'on a signalé des bacilles dans les vaisseaux. Or, cette tuberculose artificielle se rapproche par beaucoup de points de la tuberculose miliaire aiguë.

Klein, dans son manuel, dessine une coupe de rein d'un lapin inoculé, où l'on voit « des vaisseaux remplis de matière caséeuse contenant de nombreux bacilles ».

Mais ici, comme dans presque toutes les observations actuellement connues, la granulation tuberculeuse est déjà constituée : les vaisseaux qui contiennent ces bâtonnets sont compris eux-mêmes dans un tissu de prolifération; la circulation y est interrompue, comme dans toute lésion tuberculeuse. Les bacilles qui s'y trouvent étaient-ils primitivement contenus dans la lumière du vaisseau, ou, existant dans la granulation, ont-ils envahi secondairement le caillot sanguin? Malgré notre prédilection pour la première opinion, nous n'avons que des probabilités à énoncer, sans pouvoir tirer une certitude de l'examen de tels faits.

Il eût fallu reproduire une tuberculose miliaire aiguë type en injectant des produits tuberculeux dans les vaisseaux, et suivre pas à pas l'évolution tuberculeuse autour d'eux; ou prendre sur le fait, dans une pièce anatomique, la propagation par les vaisseaux avant et après la lésion périvasculaire.

La première de ces conditions démonstratives a été obtenue dans les inoculations tuberculeuses faites dans les milieux de l'œil : là on a pu suivre les bacilles dans les petits vaisseaux et voir très rapidement la granulation se former.

[1] Benda, Untersuchungen über miliärtuberculose (*Berlin, Klin. Wochenschrift*, n° 12, 1884).

Au cours de recherches sur la tuberculose du rein, nous avons nous-même essayé de produire la tuberculose rénale artificielle en inoculant de la culture pure de bacilles tuberculeux dans l'artère rénale de lapins [1]. Ces expériences ne nous ont pas donné les résultats que nous en attendions, et nous nous réservons de les reprendre plus tard.

Nous avons eu heureusement la bonne fortune de faire l'examen d'un rein d'individu mort de tuberculose miliaire, rein dans lequel nous avons trouvé des lésions bacillaires à divers stades, dont la succession nous a semblé réaliser le schéma complet de l'infection tuberculeuse rapide du rein.

Ce fait, dont nous allons faire l'analyse, présente donc un double intérêt, tant au point de vue du développement primitif du tubercule rénal, qu'à celui du processus pathogénique de la tubercule miliaire aiguë en général.

II

Le rein qui a fait l'objet de notre examen était un rein d'adulte [2], volumineux, à substance corticale grisâtre; dans cette dernière, on distinguait quelques rares granulations blanc jaunâtre, à peine visibles à l'œil nu.

Nous en avons fait des coupes colorées au moyen du picro-carmin; pour la recherche des bacilles, nous avons employé la méthode d'Ehrlich, en remplaçant la fuchsine par la *rubine* qui nous a donné des résultats d'une netteté remarquable; le fond des préparations a été coloré au bleu de méthylène.

Un premier examen montre que ce rein est le siège de lésions avancées de néphrite mixte; les artères ont des parois très épaisses, les tubes sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif riche en noyaux, les capsules glomérulaires

[1] Ces cultures nous ont été procurées par M. Nocard, que nous remercions vivement de son obligeance.

[2] Il nous a été impossible d'avoir des renseignements cliniques sur cet individu, dont les pièces d'autopsie avaient été apportées au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté.

sont épaissies, et plusieurs glomérules sont devenus fibreux. Enfin l'épithélium des tubes contournés est granuleux et tuméfié, beaucoup de cellules n'ayant plus de noyaux colorables.

Ces lésions sont-elles le fait de la tuberculose? Cela est possible : on sait qu'on a signalé la fréquence de la néphrite interstitielle chez les phthisiques[1]. Mais nous ne pouvons ici aborder cette question qui demande encore de nouvelles recherches : nous nous bornerons à l'examen des lésions nettement tuberculeuses.

Ces dernières consistent en granulations très petites et isolées.

Sur des coupes étendues, on remarque déjà ce fait, que la plupart de ces tubercules miliaires ont à leur centre un glomérule plus ou moins facile à distinguer, suivant le degré de caséification. C'est ainsi que, dans la granulation dessinée dans la figure 6 de notre planche, les contours (un peu moins nets qu'ils ne sont représentés ici) nous ont fait soupçonner l'existence d'un glomérule dans cette forme arrondie munie d'un pédicule, et légèrement séparée de la masse granuleuse effritée qui l'entoure. Un examen plus attentif, et la rencontre dans la même pièce de lésions analogues à un degré moindre de dégénérescence, nous ont permis d'affirmer que ce centre est bien un glomérule.

En effet, dans une autre coupe, nous ne tardâmes pas à rencontrer plusieurs granulations moins avancées, dont nous avons reproduit un exemple dans notre figure 5. Ici la périphérie est formée de cellules embryonnaires englobant des tubes dont l'épithélium modifié s'imprègne vivement de matières colorantes ; en dedans de cette zone, on trouve une masse grenue où l'on voit encore de nombreux éléments embryonnaires ; enfin, au centre, on voit un glomérule parfaitement reconnaissable à ses anses vasculaires et à ses noyaux. la capsule de Bowmann est épaissie, et dans la cavité on distingue une légère prolifération de cellules nucléées.

[1] Étude sur la néphrite albumineuse dans la phthisie chronique; par J.-B. Gauché (*Thèse*. Paris, 1879).

Dans cette même coupe, on trouve d'autres amas tuberculeux, au centre desquels on voit un ou deux vaisseaux oblitérés coupés en travers; lorsque la section a porté suivant l'axe des vaisseaux, on les voit, en certains points, entourés d'un manchon de cellules embryonnaires et distendus par un caillot fibrineux.

Cette formation tuberculeuse périvasculaire est décrite depuis longtemps; il n'en est pas de même du tubercule périglomérulaire. Sans insister longtemps sur cette question que nous avons développée dans un autre travail, nous en dirons quelques mots lorsque nous aurons terminé l'examen de nos pièces.

Après préparation suivant la méthode d'Ehrlich, on constate la présence de nombreux bacilles dans toutes les lésions que nous avons décrites plus haut. Dans la figure 6 que nous avons dessinée à un faible grossissement, ces bacilles sont tellement nombreux qu'ils donnent une coloration rosée à la partie superficielle du glomérule. A un plus fort grossissement (obj. 10 à immers., ocul. I de Vérick.), c'est là qu'on en voit le plus; il y en a aussi beaucoup dans la paroi même du glomérule et dans la masse caséifiée qui l'entoure. Quelques-uns s'insinuent entre les tubes immédiatement voisins, au milieu des cellules embryonnaires.

Dans la figure 5, la granulation est également remplie de bacilles; on en voit une grande quantité dans le glomérule *a*, qui est un centre, et dont la structure est encore très bien conservée; ils semblent surtout siéger dans les parties les plus superficielles du bouquet glomérulaire.

Dans une autre coupe du même rein, on voit un vaisseau coupé suivant son axe, et que nous avons dessiné (*fig.* 4) à la chambre claire avec réduction (ocul. 1, obj. 6 de Vérick). Ce vaisseau, courbé, a été divisé en deux points qui figurent deux tronçons. A l'intérieur de chacun d'eux, on voit une quantité de bacilles tellement considérable, qu'elle semble être le résultat d'une injection de matière colorante rouge *a*; ces bacilles siègent au milieu d'une masse grenue où l'on distingue encore des globules rouges et des leucocytes colorés en bleu. Il y a là un thrombus, une obstruction complète du

vaisseau et on voit autour un commencement de prolifération d'éléments embryonnaires formant une sorte de manchon périvasculaire et, au milieu de ces cellules, on distingue de nombreux bacilles.

Ce même vaisseau se retrouve dans les coupes successives ayant porté sur le même point : c'est dans l'une d'elles que l'on voit, au voisinage du vaisseau, deux tubes contournés, sectionnés perpendiculairement à leur axe et renfermant, dans leurs cellules hypertrophiées et granuleuses, un ou deux petits faisceaux de bacilles (*fig.* 3).

Dans presque toutes les coupes, on trouve des vaisseaux sectionnés en travers, dont la lumière est remplie d'une masse feutrée de bacilles, formait, même à un faible grossissement, une tache rouge au milieu des éléments embryonnaires périvasculaires.

Ces différentes localisations bacillaires n'avaient jusque-là d'intérêts que par leur netteté, mais ne présentaient rien qui ne fût déjà connu, à part peut-être la fréquence de leur siège dans le glomérule et autour du glomérule.

En continuant notre examen, il nous a été donné de rencontrer un fait que nous regardons comme capital et qui est le suivant : sur une des coupes, on aperçoit, même à un faible grossissement, un glomérule isolé qui montre une coloration rouge intense sur les bords du bouquet vasculaire; la capsule de Bowmann, épaissie, est en rapport immédiat avec des anses tubulaires, ou des tubes coupés en travers, qui ne présentent que les altérations de la néphrite déjà signalées; il n'y a pas trace de follicule tuberculeux, mais de prolifération cellulaire, rien qui indique encore un travail néoplasique; en regardant avec un fort grossissement, on voit que cette teinte rouge est donnée par une accumulation considérable de bacilles disséminés dans les parois et dans la lumière des capillaires glomérulaires. Nous avons dessiné ce glomérule dans notre planche (*fig.* 2), à la chambre claire, avec l'objectif 1 et l'immersion homogène 10 de Vérick. La quantité de bacilles visibles, loin d'être exagérée sur le dessin, est plutôt diminuée, car elle ne représente que ce qu'on pouvait apercevoir sans faire varier la vis du microscope.

Dans plusieurs points de nos coupes, nous avons pu voir également des vaisseaux contenant des bacilles, sans qu'il y ait autour d'eux trace de produits inflammatoires; il sont immédiatement entourés des éléments normaux du tissu rénal.

Tels sont les résultats de l'examen microscopique de cette pièce : résumons-les en peu de mots :

Granulations tuberculeuses périglomérulaires et périvasculaires, les premières nettement isolées, et à diverses périodes de leur développement.

Localisations bacillaires :

1° Dans des vaisseaux et dans des glomérules, en dehors de toute production tuberculeuse ou irritative;

2° Dans des vaisseaux et dans des glomérules compris dans les granulations signalées plus haut;

3° Dans des tubes contournés[1].

[1] Baumgarten a publié un mémoire (*Ueber Tuberkel und Tuberkulose*, Berlin, 1885), dans lequel il étudie, avec la compétence que l'on sait, la distribution des baciles et les modifications des éléments à leur contact, dans l'expérimentation.

Dans le chapitre qui a rapport au rein, il montre le processus kariokinétique et la formation consécutive des éléments épithélioïdes aux dépens des cellules des tubes urinifères, de l'endothélium des capillaires et des cellules de la capsule du glomérule; pour lui, dans la formation du tubercule miliaire du rein, le rôle principal est joué, non par le tissu interstitiel, comme le voulait Wirchow, mais par le tissu parenchymateux.

Quant à la localisation des bacilles, voici ce qu'il en dit : « Les bacilles tuberculeux qui ont pénétré dans le rein, apparaissent d'abord partie dans les anses des glomérules, partie dans l'épithélium des canaux contournés, où ils sont parvenus, *vraisemblablement*, soit en sortant des vaisseaux capillaires voisins, soit, chose possible, vu la proximité du glomérule, qu'ils aient été amenés là par le courant de l'urine. »

Plus loin, il ajoute : « Jamais je n'ai pu découvrir de bacilles, soit dans la lumiere des canalicules, soit dans le sang des capillaires. Il m'a semblé cependant les apercevoir dans l'intérieur des anses glomérulaires, mais je n'ai jamais pu m'en convaincre complètement. »

S'il admet la propagation du principe infectieux par les vaisseaux, il ne semble pas avoir pu la saisir sur le fait; on a vu que nous avons été plus heureux que lui en trouvant des amas bacillaires dans les vaisseaux et dans les anses vasculaires du glomérule, avant toute apparence de néoformation cellulaire.

Pour ce qui est de la présence des bacilles dans les cellules des tubes urinifères, nous en avons reproduit un cas dans notre figure 3.

Ces deux tubes étaient au voisinage d'un vaisseau bourré de bacilles, mais n'étaient pas compris dans la masse d'une granulation. Malgré les plus minu-

III

Ces constatations nous semblent présenter un intérêt particulier, avons-nous dit, tant au point de vue de l'infection tuberculeuse aiguë par la voie vasculaire, qu'au point de vue du mode de début de la granulation tuberculeuse dans le rein.

Ce fait de trouver les bacilles de Koch dans des vaisseaux et dans le glomérule, qui est un appareil vasculaire spécial, en dehors de toute lésion irritative, est nouveau, pensons-nous, laissant de côté les lésions expérimentales.

Lorsque nous avons présenté nos pièces à la Société anatomique[1], le président, M. le professeur Cornil a fait remarquer que, jusqu'à présent, on considérait comme une distinction entre le bacille lépreux et le bacille tuberculeux, que le premier pouvait se rencontrer dans les tissus au milieu d'éléments tout à fait sains, tandis que le second ne s'observait jamais qu'au milieu de lésions irritatives. Or, d'après notre observation, on devrait admettre que cette distinction n'était pas constante.

Il n'en reste pas moins vrai que le bacille lépreux peut être infiltré au milieu des éléments cellulaires sans déterminer de lésions anatomiques visibles à l'œil nu; tandis que nous n'avons vu les bacilles tuberculeux dans de semblables conditions, que contenus encore dans l'intérieur des vaisseaux.

Pour nous, il faut interpréter ces faits de la façon suivante : les bacilles tuberculeux trouvés dans les vaisseaux sans prolifération périphériques ont été surpris, pour ainsi

tieuses recherches, nous n'avons pas pu découvrir, dans nos préparations, d'autres tubes, ayant conservé une structure nettement reconnaissable, qui continssent des bacilles.

Notons, en terminant, que Baumgarten n'a observé la production des granulations tuberculeuses que dans la zone corticale du rein, et qu'il insiste sur la fréquence des lésions glomérulaires au début : ces résultats de la tuberculose rénale expérimentale concordent absolument avec ceux que nous a fournis l'examen de la pièce de tuberculose humaine dont nous avons rapporté l'examen détaillé.

[1] *Société anatomique*, séance du 2 avril 1886.

dire, dans leur voie de transmission ; il en est de même dans le glomérule de la figure 2. Qu'il se produise un arrêt dans la circulation, soit par la masse embolique des bacilles, soit par l'irritation des parois vasculaires amenant une thrombose, ces bacilles vont proliférer; traversant alors ces parois, ils vont dans le tissu ambiant déterminer la néoformation embryonnaire qui constitue la granulation tuberculeuse.

Il existe, on le sait, dans la constitution même du glomérule, où les vaisseaux capillaires enchevêtrés forment une sorte de tissu caverneux, dans son fonctionnement physiologique (pression considérable, transsudation du liquide à travers un endothélium spécial), des conditions favorables à l'arrêt des micro-organismes et à leur prolifération.

De là, croyons-nous, la fréquence de la granulation tuberculeuse, périglomérulaire. Notre attention avait été attirée sur cette fréquence par l'examen de nombreuses pièces de tuberculose rénale, où nous avions remarqué que dans les granulations, les follicules tuberculeux primitifs semblaient souvent occuper la place même des glomérules. Nous reproduisons, dans la figure 1 de notre planche une coupe où cet aspect nous a semblé bien net : la région envahie par l'infiltration tuberculeuse occupe exactement le territoire de distribution d'une artère droite intermédiaire à deux pyramides de Ferrein. A gauche de la figure, on voit le territoire voisin qui est normal; or, en comparant ces deux régions similaires, on s'aperçoit que la plupart des îlots tuberculeux primitifs (*c*, *c'*, *h*) occupent exactement une place correspondant à celle des glomérules (a) *a* dans la région saine voisine.

Il s'en faut que cette apparence topographique soit suffisante pour trancher la question, et l'on sait que lorsque les éléments du tubercule sont développés, il est presque impossible de reconnaître les éléments cellulaires normaux auxquels ils se sont substitués.

Mais cela néanmoins a suffi pour attirer notre attention, et les faits que nous rapportons dans notre travail actuel, viennent nous confirmer dans cette idée, que l'appareil glomérulaire est fréquemment le point de départ de la granulation tuberculeuse.

D'ailleurs, les recherches contemporaines montrent bien que c'est au niveau du glomérule que s'observent le plus fréquemment les localisations initiales dans les néphrites infectieuses, et les raisons anatomo-physiologiques que nous avons rappelées plus haut s'accordent avec ces constatations.

Peut-être même pourrait-on chercher dans ces localisations glomérulaires primitives, l'explication de la similitude que présentent cliniquement beaucoup de ces infections d'origines très diverses. L'intégrité du glomérule est la condition essentielle du fonctionnement rénal, et dès que cette intégrité est atteinte, les phénomènes urémiques graves ne tardent pas à se produire.

Mais c'est là une simple hypothèse, et qui nous entraînerait dans un ordre de considérations qui dépasse le cadre de notre travail.

Nous nous bornons ici à constater les lésions glomérulaires dans la tuberculose miliaire du rein, lésions que nous étudions plus longuement dans un autre travail [1].

Ce que nous tenons à bien faire ressortir ici, c'est la constatation de la présence des bacilles dans les voies vasculaires en dehors de toute lésion irritative, et cela dans une pièce où l'on trouve, à côté, les lésions tuberculeuses qui résulteront de cette invasion.

Sans être accusé de généraliser trop rapidement sur un seul cas, nous pensons que cette constatation, faite sur une pièce pathologique, en l'absence de toute expérimentation, est suffisante pour établir l'enchaînement des faits, et légitimer l'hypothèse, émise *à priori* par beaucoup d'auteurs, de la propagation des bacilles par les vaisseaux dans la tuberculose miliaire aiguë.

[1] *Contribution à l'étude de la tuberculose du rein*, par Ray. Durand Fardel Masson, 1886.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE VIII.

Fig. 1

Coupe d'un amas tuberculeux infiltrant la région glomérulo-vasculaire :

a, glomérules normaux siégeant dans la région glomérulo-vasculaire saine, parallèle à la région semblable infiltrée de tuberculose;

b, artériole droite de la région saine, remplie de sang et distendue;

c, îlots tuberculeux compris dans la masse infiltrée et occupant la place d'un glomérule;

d, glomérule sur la limite de la masse tuberculeuse;

e, follicule tuberculeux avec un vaisseau oblitéré au centre;

f, glomérule peu altéré;

g, follicule contenant trois cellules géantes;

h, îlot glomérulaire;

i, îlot glomérulaire avec une cellule géante dans la paroi du glomérule;

j, cavité glomérulaire vidée;

k, tubes à épithélium modifié, compris dans la masse d'infiltration embryonnaire;

l, cellules géantes;

m, vaisseaux oblitérés.

Grossissement, obj. 1 de Vérick, ocul. 1.

Fig. 2.

Coupe d'un glomérule contenant des bacilles de la tuberculose sans lésion irritative :

a, bouquet glomérulaire avec ses noyaux;

b, tubes contournés en dégénérescence granuleuse, mais sans infiltration de cellules embryonnaires;

c, amas de bacilles dans les anses vasculaires du glomérule;

d, espaces conjonctifs intertubulaires épaissis par lésion ancienne de néphrite interstitielle;

e, capsule glomérulaire épaissie également. Les bacilles sont encore renfermés dans les vaisseaux du glomérule, on n'en voit dans aucun des tissus ambiants. Grossissement, obj. 10 à immersion de Vérick, ocul. 1.

Fig. 3.

Tubes contournés contenant des bacilles :

a, tubes contournés;

b, cellules épithéliales granuleuses dont on voit encore le noyau;

c, faisceau de bacilles.

Grossissement, obj. 8 de Vérick, ocul. 1.

Fig. 4.

Vaisseau sanguin :

a, coupes du vaisseau en deux points (le vaisseau décrivait une courbe); la

lumière est remplie d'une masse fibrineuse où l'on retrouve quelques globules rouges incolores et des globules blancs colorés en bleu ; une masse énorme de bacilles remplit ce caillot ;

b, espace périvasculaire où l'on voit une prolifération de cellules embryonnaires entre lesquelles on distingue de nombreux bacilles ;

c, tube d'une anse de Henle.

Grossissement, obj. 6 de Vérick, ocul. 1

Fig. 5.

Granulation miliaire autour d'un glomérule :

a, glomérule dont on distingue les anses vasculaires et les noyaux ;

b, centre légèrement caséeux de la granulation ;

c, zone externe de la granulation formée de cellules embryonnaires, au milieu desquelles on distingue encore vaguement quelques tubes à épithélium modifié ;

d, tubes contournés en dehors de la granulation ;

e, vaisseau oblitéré sur la limite de la granulation ;

Le glomérule et la granulation sont remplis de bacilles qu'on ne peut apercevoir au grossissement employé pour le dessin, mais qui donnent une teinte rosée au fond de la préparation.

Grossissement, obj. 1 de Vérick, ocul. 1.

Fig. 6.

Granulation miliaire caséifiée autour d'un glomérule :

a, glomérule dont la structure n'est presque plus visible, que l'on distingue seulement à ses limites, à son volume, et au vaisseau *b* qui lui forme une sorte de pédicule ; la teinte rosée de ses bords est due à une accumulation de bacilles qu'on distingue facilement à un plus fort grossissement ;

c, masse caséifiée dont une partie a été enlevée par les manipulations ; cette masse contient aussi beaucoup de bacilles ;

d, section de tubes contournés autour de la granulation ;

e, vaisseau oblitéré.

Grossissement, obj. 1 de Vérick, ocul. 1.

V

LA SPÉCIFICITÉ CELLULAIRE ET L'HISTOGÉNÈSE CHEZ L'EMBRYON,

Par M. **L. BARD**, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon, chef du laboratoire d'anatomie pathologique.

I. — Les cellules qui appartiennent en propre à chacun des tissus de l'organisme présentent entre elles les différences les plus considérables de formes et de physiologie. Les doctrines scientifiques actuelles les font naître uniformément d'éléments embryonnaires indifférents, et attribuent leurs caractères si tranchés à des différenciations graduelles, véritables adaptations, qui résulteraient des milieux dans lesquels chacune d'elles poursuit son évolution.

Ce n'est pas cependant que tous les auteurs conçoivent exactement de la même façon l'origine réelle des tissus. Les uns, avec Virchow, font venir toutes les cellules différenciées du tissu conjonctif, tissu germinatif par excellence ; les autres, avec Conheim, accordent aux globules blancs, aux cellules migratrices, cette propriété primordiale de la régénération de tous les tissus ; la plupart, des éclectiques ceux-là, suppriment le monopole, et reconnaissent aux cellules des types les plus variés la faculté de donner naissance à des cellules embryonnaires, susceptibles de reproduire au besoin, par différenciation, tous les tissus de l'organisme. Ceux-là même qui refusent à la cellule le caractère d'organisme individualisé, susceptible uniquement de reproduction directe, Robin, et

après lui encore quelques-uns de ses élèves, font bien provenir les cellules propres à chaque tissu de condensations produites au sein d'un blastème spécifique, mais comme tous ces blastèmes émanent eux-mêmes d'un milieu indifférent, qui est le sang, la doctrine des blastèmes proclame en réalité, comme la théorie cellulaire actuelle, l'absence de séparations originelles entre les divers tissus. Au point de vue qui nous occupe, ces diverses théories ne présentent aucune différence radicale ; elles admettent également que, en fait de prolifération cellulaire, tout est en tout et tout peut venir d'autre chose.

Sous l'influence de cette manière de voir, on range volontiers les cellules en une sorte de série ascendante : en bas, les cellules simples, de faible vitalité ou de physiologie banale; au-dessus d'elles, les cellules hautement différenciées, les éléments *nobles*, auxquels sont dévolues les fonctions les plus élevées de l'économie. On se tient pour satisfait par l'édification de cette sorte de hiérarchie sociale des cellules ; on ne rend nul compte de ces distinctions, produites sans cause bien appréciable, les hasards des milieux et du voisinage disposant à peu près seuls de l'avenir hiérarchique d'un élément embryonnaire.

Différenciations, adaptations, métaplasies résument toutes les descriptions et tiennent la place de toutes les lois de l'histogénèse normale; évolutions multiples des mêmes éléments embryonnaires, retour des éléments nobles à l'état indifférent et redifférenciation des susdits dans une autre direction, évolutions métatypiques les plus variées et parfois les plus inattendues, sont à leur tour les ressources habituelles de l'histologie pathologique.

Pour ma part, je ne saurais en aucune façon accepter cette manière de voir; l'étude des tumeurs, dont j'ai exposé les résultats dans divers mémoires et en particulier dans ces *Archives*, l'année dernière, m'a conduit à admettre la fixité des espèces cellulaires et à opposer leur spécificité fondamentale à l'indifférence classique des éléments embryonnaires. L'adage *omnis cellula e cellulâ* est absolument insuffisant; pour l'organisme adulte, il doit faire place à cet autre : *omnis*

cellula e cellulâ ejusdem naturæ. Je dirai plus loin ce qu'il faut penser des segmentations cellulaires chez l'embryon.

Il est facile de comprendre de quelle importance capitale est la solution de cette question histogénique. L'anatomie pathologique, plus encore que l'anatomie normale, se trouve profondément modifiée suivant que l'on adopte l'une ou l'autre de ces deux manières de voir. Quand on est dominé, comme le sont tous les auteurs, par la conception de la cellule indifférente, de ses adaptations et de ses métaplasies, on se préoccupe beaucoup plus d'étudier les propriétés générales des tissus vivants que de retrouver la biologie propre et spéciale de chacun d'eux; on laisse ainsi échapper les différences radicales, qui existent entre les divers types cellulaires, dans tous les détails de leur biologie normale et pathologique. Depuis mes premières recherches sur les tumeurs, d'autres résultats anatomo-pathologiques, que j'exposerai prochainement dans de nouveaux mémoires, n'ont fait que me confirmer définitivement dans cette opinion que la spécificité des espèces cellulaires et, par suite, les caractères tranchés de leurs propriétés biologiques fondamentales, sont la véritable loi qui préside aux processus pathologiques de tous nos tissus et de tous nos organes, loi qui peut seule en donner une explication rigoureuse et en permettre un classement rationnel.

Je n'insiste pas davantage sur le côté anatomo-pathologique de la question, ne désirant aborder dans ce mémoire que le point de vue anatomique, et préciser notamment les problèmes que soulève la doctrine de la spécificité cellulaire dans le domaine de la formation des tissus chez l'embryon.

II. — La théorie de l'indifférence originelle des cellules ne donne aucune satisfaction au besoin de causalité, qui est au fond de toutes les questions scientifiques, et qui est toute la raison d'être de la science elle-même. Dans l'organisme à l'état de complet développement, elle ne rend aucun compte de la persistance des types cellulaires différenciés, du remplacement physiologique des cellules mortes ou dégénérées, de la reproduction de certains organes après leur ablation partielle. La tendance des cellules embryonnaires à reproduire

le tissu de la région où elles siégent n'est qu'un mot, ou plutôt, ce n'est là que la constatation d'un fait, et cette simple constatation ne saurait en aucune manière tenir lieu d'explication.

Et encore ce mot ne peut-il pas même être appliqué à la première constitution des tissus et des organes dans le développement de l'embryon, alors qu'il ne saurait encore être question de milieux ni de régions. Avec l'indifférence cellulaire, rien ne vient rendre un compte suffisant de la construction de cet organisme complexe; on ne voit même pas quelle hypothèse on pourrait concevoir pour expliquer cet arrangement méthodique et si nettement préétabli.

Il en est tout autrement si l'on admet la fixité des espèces cellulaires; seule leur spécificité définitive dans l'organisme développé peut rendre compte des phénomènes histogéniques dont il est le théâtre; seuls le développement et la constitution graduelle de leurs caractères d'espèces, se faisant progressivement sur un plan déterminé, peuvent rendre compte de la formation et de la persistance des tissus.

Les divers types cellulaires ont chez l'adulte une indépendance originelle réelle, ils ne se transforment pas les uns dans les autres; toute l'histoire de l'histogénèse dans la période fœtale est celle de la séparation lente et de plus en plus complète des diverses espèces cellulaires.

Comment se fait cette séparation, quelle est la nature du processus histogénique qui aboutit à la constitution d'espèces cellulaires fixes et spécifiques. Tel est le problème qui se pose aussitôt. Je ne suis assurément pas en mesure de faire un exposé précis et de donner une démonstration complète de tous ces phénomènes; du moins, il est possible de faire sur ce point une hypothèse, basée sur des résultats déjà acquis, et que l'observation ultérieure de tous les faits se chargera de confirmer et de compléter, s'il y a lieu.

Si l'on admet, d'une part, la spécificité des cellules de l'organisme développé, et, d'autre part, ce fait incontestable que, pour différentes qu'elles soient de formes, de physiologie, et j'ajoute d'origine réelle, toutes ces cellules n'en proviennent pas moins également d'une cellule unique, l'ovule fécondé, et

cela par une série graduelle d'étapes et de proliférations cellulaires qui toutes ont obéi à la formule de Virchow : *omnis cellula e cellulâ* ; si l'on admet, dis-je, ces deux données, on aura une idée claire du problème à résoudre et des conditions que doit remplir une hypothèse, destinée à combler cette lacune, en conciliant ces deux faits d'observation en apparence contradictoires.

L'observation nous apprend, d'une part, que les cellules nettement caractérisées de notre organisme prolifèrent en donnant naissance à des cellules semblables à elles et, d'autre part, que pendant la période embryonnaire cette prolifération se fait sans paraître présenter une direction typique aussi certaine. Ceci nous amène à nous demander si la prolifération cellulaire est toujours un processus unique ou si, au contraire, il peut y avoir lieu de distinguer deux mécanismes de prolifération cellulaire, qui seraient d'une nature essentiellement différente. On peut penser, et c'est l'hypothèse que je formule, que *la prolifération cellulaire n'est pas toujours un processus de multiplication véritable, mais qu'elle est aussi, dans certains cas, un processus de dédoublement.* C'est sur la différence radicale de ces deux processus qu'est basée toute la valeur de la théorie que je développerai plus loin, et qui me paraît seule pouvoir rendre compte de la constitution des espèces cellulaires et expliquer tous les faits observés.

Dans cette manière de voir la *multiplication* est la prolifération cellulaire qui, comme son nom l'indique, a pour but et pour résultat de multiplier la cellule qui en est le siège, de telle façon que les cellules-filles, après les étapes successives nécessaires à leur parfait développement, auront les mêmes propriétés, ou, plus exactement, seront de la même nature que la cellule-mère qui leur a donné naissance. Le *dédoublement*, au contraire, est un processus particulier de prolifération, que peut seule présenter une cellule complexe, et qui a pour but et pour résultat de donner naissance à deux ou à plusieurs cellules-filles, différentes entre elles et différentes aussi de leur cellule-mère. La cellule-mère, qui est devenue le point de départ d'un pareil processus, était une cellule transitoire, complexe, c'est-à-dire réunissant en elle,

dans une sorte d'association instable, les éléments originels de plusieurs cellules spécifiques différentes; le dédoublement a eu pour effet de dissocier ces éléments, et de rendre à chacun, avec ses caractères particuliers, la liberté de son développement typique ultérieur. Ce processus de dédoublement est en quelque mesure comparable, mais d'assez loin, à l'analyse chimique qui sépare deux ou plusieurs corps étroitement unis en un composé unique, et cela en rendant à chacun d'eux ses propriétés spéciales, qui étaient restées immanentes dans le composé et n'avaient, en cette fusion temporaire, rien perdu de leurs qualités respectives.

Cette hypothèse une fois admise, en en faisant l'application au développement histogénique de l'embryon, il est facile de concevoir le mécanisme qui préside, dans la période fœtale, à la séparation graduelle et de plus en plus complète des diverses espèces cellulaires.

L'ovule est la cellule la plus complexe qui existe, elle contient en elle les éléments originels de tous les tissus, elle seule est la véritable cellule embryonnaire, non pas indifférente, mais capable de donner naissance à tous les tissus, par les processus compliqués et successifs de dédoublements cellulaires multiples.

Le spermatozoïde est lui-même une cellule d'une complexité égale, puisque tous les tissus du produit peuvent trahir, par leurs propriétés ultérieures, l'influence du spermatozoïde paternel comme celle de l'ovule maternel. Ces deux cellules complexes commencent d'abord par se fusionner en une seule, également complexe, mais désormais capable de parcourir toutes les étapes de son épanouissement progressif. La fécondation est un véritable doublement cellulaire, bientôt suivi des dédoublements successifs de l'histogénèse de l'embryon.

Cet ovule fécondé doit d'ailleurs être l'origine de deux séries cellulaires des plus distinctes : l'une, par des dédoublements successifs, donnera naissance à l'organisme complet et aux types cellulaires multiples qui entrent dans sa composition ; l'autre doit être au contraire le siège de multiplications sans dédoublements, destinées à assurer la reproduction de

l'individu et la continuation de l'espèce, par la conservation dans chaque cellule reproductrice de la nature complexe de la cellule originelle. Les cellules, nées ainsi de l'ovaire fécondé sans avoir subi de dédoublement, doivent, par les étapes variées que subit l'épithélium germinatif, aboutir, en gardant toute leur complexité, aux ovules et aux spermatozoïdes, qui attendent à leur tour les circonstances favorables pour recommencer à nouveau toute la série évolutive de l'organisme en développement.

Si l'on fait abstraction de cette série cellulaire uniquement destinée à la reproduction, pour suivre dans son épanouissement graduel la série qui a pour but la création de l'organisme individuel, on peut représenter schématiquement la construction des tissus de l'embryon par une figure arborescente, dont le tronc unique donne naissance à des rameaux et à des ramuscules variés; de telle façon qu'on puisse penser que, à chaque séparation d'une branche, il existe une sorte de point nodal, constitué par une cellule transitoire, qui va se dédoubler, ou plus exactement se décomposer; car rien ne nous permet encore de dire que cette dissociation soit dichotomique ou multiple d'un seul coup. A l'extrémité terminale des ramuscules de l'arbre sont les variétés cellulaires définitivement séparées; les branches et les rameaux communs, desquels émanent plusieurs espèces ou plusieurs variétés cellulaires, sont la représentation schématique des familles, des genres et des espèces.

Telle est, sommairement exposée dans ses traits généraux, l'hypothèse qui, en tenant compte de la spécificité cellulaire absolue, peut expliquer, avec et par elle, la constitution des tissus différenciés; nous la désignerons par abréviation sous le nom de théorie de l'*arbre histogénique*.

III. — Cette théorie n'est d'ailleurs pas purement hypothétique : outre qu'elle est rendue légitime par les données mêmes du problème qu'il s'agit de résoudre et que j'ai exposées plus haut, on peut invoquer en sa faveur quelques données scientifiques actuellement admises et un certain nombre de faits bien observés, d'autant plus sûrs à invoquer qu'ils ont

été vus et décrits à un tout autre point de vue par les auteurs qui s'en sont occupés.

Tout d'abord on sait aujourd'hui que la prolifération cellulaire n'est pas toujours un phénomène aussi simple que les premiers histologistes ont pu le croire. La simple prolifération par étranglement plus ou moins médian du noyau et du protoplasma est bien encore admise, mais ce mode de division directe n'est pas le plus intéressant à connaître. Les travaux de Strassburger et de Guignard, notamment sur la division des cellules du pollen végétal, de Foll et de Flemming sur les œufs des invertébrés, ont montré dans ses détails le processus compliqué de la division indirecte du noyau, de la kariokynèse.

Ces auteurs ont montré que, en pareil cas, la division du noyau exigeait un processus compliqué : le filament nucléaire se sectionne en un nombre déterminé de bâtonnets, qui se disposent dans un plan unique autour d'un centre comme les rayons d'une roue; puis chacun d'eux se divise suivant sa longueur en deux segments identiques. Chacun de ces segments va glisser de son côté vers un pôle différent, et là, retrouvant les segments correspondants de tous les autres bâtonnets du filament nucléaire primitif, se fusionnera avec eux pour constituer ainsi à chaque pôle un des noyaux secondaires nés de la division du premier. Tel est, très sommairement décrit, le processus singulier de la kariokynèse : J'ai passé rapidement, désirant seulement en montrer la minutie et la complexité; je renvoie pour les détails aux excellents mémoires cités plus haut, et notamment à celui de Guignard (1).

Si le noyau était homogène dans toutes ses parties, il ne serait nul besoin d'une complication pareille pour en assurer la reproduction par division; la kariokynèse ne peut s'expliquer que si l'on admet que le noyau, et en particulier son filament nucléaire, est un organe complexe qui ne peut être reproduit parfaitement que par la réunion, dans chacun des

[1] Guignard, Structure et division du noyau cellulaire (*Annales des sciences naturelles*, 1885).

noyaux secondaires, d'un fragment de toutes ses parties constituantes. Le processus nécessaire à la division indirecte nous est ainsi une preuve de la complexité du noyau, et de la multiplicité des éléments plus ou moins individualisés qui entrent dans sa composition.

De plus les détails de ce processus et de son mécanisme permettent de comprendre très facilement comment il peut y avoir des modifications spéciales de cette kariokynèse, encore inaperçues, je le reconnais, mais dont on peut prévoir l'existence. Ces modifications portent-elles sur le sectionnement du filament nucléaire, sur la division longitudinale des bâtonnets, ou sur le glissement polaire des segments et leur fusion nouvelle? Toutes les hypothèses sur ce point sont permises en l'absence d'observations directes ; mais, quelles qu'elles soient dans leurs détails, ces modifications produisent ce résultat, que les noyaux secondaires sont alors composés non plus des parties semblables des bâtonnets primitifs, mais au contraire de fragments dissemblables du filament nucléaire. Dès lors, quand il en sera ainsi, les noyaux-filles seront différents entre eux, différents du noyau-mère, et le processus aura donné naissance à un *dédoublement* au lieu de ne produire qu'une *multiplication*.

On peut invoquer à l'appui de cette manière de voir ce fait bien connu que, dès la première segmentation du noyau vitellin, les deux premiers globes formés sont différents entre eux : l'un est plus gros que l'autre et plus clair. La première prolifération de l'embryon unicellulaire est un dédoublement. Les deux globes vitellins manifestent aussitôt leurs différences : « la division du noyau et du protoplasma du globe supérieur se dessine plus tôt et s'effectue plus vite que celle du globe inférieur ou interne. Ce dernier ne se segmente qu'une heure ou deux après » (1).

Les auteurs s'accordent généralement à penser que les globes supérieurs sont l'origine du feuillet ectodermique et les globes inférieurs l'origine du feuillet endodermique, mais cette interprétation est des plus discutables, et nous importe

[1] DEBIERRE, *Manuel d'embryologie*, p. 85.

peu pour le moment ; je ne veux retenir de ce fait que cette donnée incontestable que, dès les premiers pas en quelque sorte, la différenciation s'accuse au moment même de la première segmentation cellulaire et que les globes à peine nés diffèrent déjà les uns des autres. Rien de pareil ne se montrera par la suite, quand, au lieu d'assister à des dédoublements cellulaires, on se trouvera simplement en présence de multiplications cellulaires.

Dès ce moment et jusqu'à une période assez avancée du développement, on constate chez l'embryon des types cellulaires transitoires : quelque opinion que l'on puisse se faire d'ailleurs sur leur véritable nature, leur existence est incontestable. Les uns, il est vrai, sont des types cellulaires qui appartiennent à des organes destinés à s'atrophier et à disparaître ; les autres, par contre, sont le siège d'une prolifération active et qui se continue indéfiniment. L'existence de ces derniers vient à l'appui de la théorie de l'arbre histogénique, leurs formes transitoires sont simplement une étape évolutive qui correspond sans doute aux points nodaux de l'arbre, c'est-à-dire aux cellules diversement complexes qui n'ont pas encore subi tous leurs dédoublements.

Si l'embryologie nous offre dès aujourd'hui des conclusions positives sur la situation topographique et le développement morphologique des organes, par contre la description précise des cellules de l'embryon est à peine ébauchée ; par suite l'histoire du développement et de la séparation des tissus est encore tout à faire ; il ne semble même pas que l'on puisse beaucoup utiliser à pareille tâche les matériaux scientifiques actuels.

IV. — La théorie de l'arbre histogénique nous rend compte non seulement de l'origine commune de types cellulaires multiples émanés d'un seul tronc, mais encore de la réalité objective des familles et des espèces qui réunissent dans des groupes naturels et ataviques les variétés diverses. Les branches et les rameaux de l'arbre, en même temps qu'ils apportent le témoignage d'une origine commune, établissent entre les ramuscules qui dérivent de chacun d'eux des liens

étroits et des solidarités qui n'ont d'autre cause qu'une constitution en partie commune. Les rapports physiologiques et pathologiques des diverses variétés d'une même espèce, et, de même, des diverses espèces d'une même famille s'expliquent tout naturellement. C'est par là que la détermination exacte des points nodaux, des rameaux communs, apporterait une véritable clarté dans l'histoire des propriétés semblables ou des affinités communes de bien des types cellulaires.

L'histoire des tumeurs apporte à son tour de nouveaux arguments à l'appui de l'existence des cellules nodales. La cellule, une fois dédoublée, ne revient pas en arrière, un doublement ne peut pas venir compenser le dédoublement antérieur; je ne connais d'autre doublement que celui de la cellule ovarique et du spermatozoïde, et encore porte-t-il sur la fusion de deux cellules également complexes. Telle est la raison de la fixité du type cellulaire dans les tumeurs de l'adulte, fixité sur laquelle j'ai insisté précédemment, et qui a été précisément pour moi le premier fait d'observation qui m'a conduit à admettre la réalité de la spécificité cellulaire.

Quand les tumeurs prennent naissance sur des tissus fœtaux, on a le plus souvent affaire à des tumeurs mixtes. Je les attribuais tout d'abord à ce qu'elles provenaient non plus comme les tumeurs simples d'une seule cellule, mais d'un bouquet cellulaire où chacun des éléments qu'elles contiennent étaient représentés; je suis disposé maintenant à croire qu'elles proviennent d'une cellule nodale de l'embryon, qui a suivi sa loi atavique, sans cesser d'être soumise à la prolifération monstrueuse néoplasique, et qui a ainsi donné naissance à une tumeur mixte.

De là ces deux faits que les tumeurs mixtes sont des tumeurs fœtales, et, d'autre part, qu'elles sont composées de tissus voisins, c'est-à-dire de même espèce ou de même famille, comme par exemple les odontomes implantés sur des fragments osseux, les kystes dermoïdes véritables, etc.; l'étude des tumeurs mixtes pourra même être utilisée pour déterminer les familles cellulaires, nées d'un même rameau histogénique.

On comprend ainsi pourquoi les cellules de l'ovaire et du testicule, qui ont seules gardé leur complexité primitive,

arrivent à leur tour à donner naissance à des tumeurs qui peuvent contenir des éléments de tous les tissus. C'est à tort, d'ailleurs, qu'on appelle quelquefois ces tumeurs à tissus multiples des kystes dermoïdes. L'expression de tumeurs fœtales n'est pas beaucoup meilleure; elle peut s'appliquer aussi à des tumeurs mixtes, moins compliquées, d'un autre siège; ces tumeurs, où tous les tissus sont ou peuvent être représentés, ne sont en réalité que des émanations du tronc même de l'arbre histogénique, des proliférations néoplasiques, mais, néanmoins, conformes à la loi atavique, d'une des cellules reproductrices.

V. — Enfin c'est la théorie de l'arbre histogénique qui peut, seule, rendre un compte suffisant de certains faits d'hérédité, et, en particulier, des hérédités locales.

De nombreux faits bien observés ont établi la réalité de la transmission héréditaire, et souvent à plusieurs générations, de signes particuliers ou de malformations locales caractéristiques. Avec la théorie de l'indifférence cellulaire, ces faits restent sans explication plausible : les uns invoquent une altération nerveuse, mais celle-ci devant être elle-même localisée, on n'a fait que reculer le problème sans le résoudre. Les autres voient en toute chose un état constitutionnel et, par suite, sont acculés par la logique à déclarer avec Rindfleisch que la transmission de la forme du nez est le résultat d'une diathèse. La plupart reconnaissent, il est vrai, que ces divers faits doivent avoir pour cause une prédisposition locale susceptible de se transmettre par voie de génération, mais ils n'ont fait ainsi que reconnaître le problème sans indiquer aucune manière de le résoudre.

La théorie des unités organiques de Darwin se rapproche davantage de la vérité et permet, jusqu'à un certain point, de se rendre compte du mécanisme de l'hérédité locale; mais Darwin n'explique nullement en quoi consistent ces unités organiques; il en fait des êtres de raison, une conception métaphysique plus encore qu'une réalité objective, et il paraît tout disposé à en admettre autant qu'il y a de parties dans le

corps. Ces unités organiques n'ont d'ailleurs pour lui aucun rapport avec les cellules ou les tissus, elles sont plutôt spéciales aux organes ou aux régions.

Dans la théorie de l'arbre histogénique, l'hérédité locale se comprend à merveille; on peut se représenter la cause intime de la lésion sous la forme d'une tare locale imprimée dès l'origine, au sein même de la cellule reproductrice, sur l'élément moléculaire déjà spécialisé, qui est la souche atavique des cellules qui seront plus tard malformées. Dans les dédoublements successifs et méthodiques qui se produisent par la suite, la tare suit tout naturellement et inévitablement les éléments qui la portent, et quand les dédoublements sont achevés, elle n'a pas changé d'élément; elle acquiert seulement, par l'épanouissement des cellules qu'elle a modifiées, l'évidence qui lui manquait jusque-là.

Dans une thèse inaugurale, faite sous ma direction, sur l'*hérédité des tumeurs* (Lyon, 1885), M. Puig a précisément cherché à démontrer que tel était le mécanisme de la transmission héréditaire de certains néoplasmes.

Si l'on admet cette manière de voir, dans une espèce animale la chaîne atavique est en réalité constituée par la chaîne ininterrompue des cellules ovariques et testiculaires; l'organisme d'un individu n'est en quelque sorte qu'un bourgeonnement latéral, un épanouissement schématiquement comparable de très loin à celui que poussent les bulles vivaces de certaines plantes à tiges annuelles.

L'hérédité ancestrale est assurée par la multiplication des cellules complexes reproductrices. Le doublement, en quelque sorte molécule à molécule, de l'ovule et du spermatozoïde n'est que la fusion intégrale de deux chaînes ancestrales. Les variétés individuelles sont non seulement le fait de cette fusion dont le produit est une résultante, mais encore le fait des variations plus ou moins grandes des segmentations du filament nucléaire, dans la kariokynèse des cellules reproductrices. Ces variations sont sans doute de faible amplitude, mais en somme inévitables; une cellule complexe, de même d'ailleurs qu'une cellule simple, pour se reproduire par le

processus de la multiplication, n'arrive pas à donner une multiplication absolument parfaite et toujours mathématiquement identique à elle-même.

L'influence du bourgeon latéral, c'est-à-dire de l'individu, sur la chaîne atavique dont il émane et qui continue à se dérouler localement dans un des recoins de son organisme n'en est pas moins réelle. Infiniment moins puissante que celle de la race, elle s'exerce cependant tous les jours sous nos yeux d'une manière incontestable. Elle résulte des liens de solidarité intime, réflexes ou autres, inexpliqués d'ailleurs, qui unissent le bourgeon latéral, c'est-à-dire l'organisme individuel, à la chaîne ancestrale dont il porte en lui un fragment, c'est-à-dire à ses organes génitaux. Les modifications de l'organisme par la castration, dans les deux sexes, fournissent la preuve immédiate et formelle de cette solidarité. Celle-ci est réciproque; elle se fait également sentir en sens inverse par l'influence que l'individu exerce sur les cellules reproductrices qui habitent en lui. L'observation permet même de penser qu'il existe des relations directes, une solidarité plus étroite, par un mécanisme qui nous échappe encore, entre les diverses parties de l'organisme individuel et les éléments similaires qui leur correspondent dans les cellules reproductrices. De là la transmission possible au produit des qualités diverses, générales ou locales, que les milieux développent dans l'organisme de l'individu et que la répétition prolongée peut fixer dans l'hérédité.

Je ne veux pas insister plus longuement aujourd'hui sur ces divers points, qui appellent tous des développements plus étendus et des recherches nouvelles; ce que je viens de dire suffit à montrer que la spécificité des types cellulaires et la théorie histogénique à laquelle elle conduit, d'une part cadrent parfaitement avec les diverses données de l'observation, et, d'autre part peuvent amener, dans toutes les branches de la biologie, à des conclusions logiques et naturelles, dont la vérification expérimentale viendra à son tour confirmer l'hypothèse primitive.

C'est en poursuivant des recherches dans toutes ces direc-

tions si diverses que la théorie de l'arbre histogénique pourra recevoir des faits d'observation une démonstration plus rigoureuse et plus complète. C'est par l'histogénèse chez l'embryon qu'on pourra préciser et décrire les types cellulaires transitoires, qui en constituent les branches et les rameaux. Ce sera l'objet de mémoires ultérieurs. J'ai voulu seulement exposer dans celui-ci, sommairement et dans ses traits généraux, la théorie qui me paraît le mieux rendre compte des faits observés, et permettre de passer de la cellule primitive unique à la multiplicité indéfinie des cellules différentes et spécifiques de l'organisme adulte.

RECUEIL DE FAITS.

I

TUMEUR MELANIQUE DE LA PLANTE DU PIED

Par M. **YERSIN.**

(PLANCHE IX.)

Travail du laboratoire de M. Cornil.

M. Tillaux a opéré, en mars 1886, l'extirpation d'une tumeur mélanique de la plante du pied chez une femme de 63 ans.

Celle-ci dit n'avoir eu aucun antécédent héréditaire. Depuis 20 ans déjà, la malade s'était aperçue qu'il existait sous la plante du pied gauche une petite tache noire non saillante, de la grosseur d'une tête d'épingle. Pendant longtemps, elle ne s'en inquiéta nullement; mais depuis le mois de mai 1885 la maladie prit une marche plus rapide; le point primitif devint gros comme une lentille, saillant, douloureux à la pression, tandis qu'il se formait tout autour des noyaux secondaires. Au moment où la malade se décidait à se faire opérer, la tumeur primitive était de la grosseur d'une noisette. En dehors des quelques petits noyaux secondaires situés autour d'elle, on observe encore 2 petits nodules noirs siégeant sur la peau du dos.

Sur les coupes colorées par le carmin de Grenacher, examinées à un faible grossissement, et comprenant toute la

tumeur, on voit les deux noyaux principaux dont elle est composée. Chacun d'eux mesure environ 1 centimètre 1/2 en diamètre.

Ces deux noyaux sont recouverts par les couches épidermiques superficielles et le corps muqueux de Malpighi. La tumeur n'était donc pas ulcérée, bien que les cellules de la couche cornée fussent en certains points désintégrées et altérées, comme nous le dirons bientôt.

Les deux noyaux principaux sont eux-mêmes composés de petits lobules inégalement infiltrés par le pigment. En général, les parties centrales de chacun d'eux sont plus pigmentées que les parties périphériques. La périphérie de ces nodules, qui est en rapport avec le corps muqueux, se limite par de nombreuses papilles dermiques plus volumineuses, plus longues et plus épaisses qu'à l'état normal. Dans l'un des nodules principaux il existe un nodule secondaire très rapproché de la surface de la peau qui présente une coloration pigmentée assez foncée, d'une teinte brun ardoisé. Les deux nodules principaux sont séparés par un prolongement très long (*c*, *d*, *m*, *fig.* 1, PL. IX), dans lequel s'enfonce le corps muqueux et qui est formé par des papilles émanant latéralement et de tous les côtés de chacun des gros noyaux dont se compose la tumeur. Ce prolongement formé par des cellules du corps muqueux et par des papilles limitant les deux noyaux de la tumeur est long et mince. Il mesure en longueur, sur les coupes, 8 millimètres environ. Il se limite à la surface de la peau par une dépression cupuliforme où se voient les couches superficielles et profondes de l'épiderme *a*, *b*, rangées comme à l'état normal et envoyant perpendiculairement à la surface de la peau une masse épidermique centrale comparable à un grand follicule pileux.

La figure 1 de la planche IX représente cette disposition dessinée à un très faible grossissement. De la partie centrale formée par l'épiderme *b* partent des travées de cellules épithéliales latérales, situées de chaque côté du centre épidermique *c*, *d*. Des prolongements épidermiques latéraux très réguliers coiffent les papilles qui partent latéralement de chacune des deux masses néoplasiques.

A la partie inférieure du prolongement épidermique central on voit aussi un très grand nombre de papilles qui viennent se terminer sous des couches cellulaires semblables à celles du corps muqueux. Il en résulte que sur les coupes il existe une série de réseaux de cellules malpighiennes (*m*, *fig.* 1) formant des travées circulaires au milieu desquelles se trouvent les sections transversales de papilles très faciles à déterminer et à analyser.

Lorsqu'on examine, en effet, à un grossissement de 200 à 300 diamètres ce prolongement central de l'épiderme entre les deux moitiés de la tumeur, on reconnaît que les cellules du corps muqueux sont normales, avec leur structure fibrillaire et leurs filaments d'union. Dans la partie profonde, ces cellules malpighiennes, examinées dans leurs réseaux interpapillaires, ne sont pas aussi nettement différenciées. Elles constituent entre les papilles 2 ou 3 couches de cellules (voy. *fig.* 2, Pl. IX) formant des bandes régulières, circulaires autour de la section transversale des papilles. Leurs noyaux sont ovoïdes, régulièrement parallèles les uns aux autres et disposés perpendiculairement à la surface des papilles. Mais le protoplasma des cellules est clair et peu abondant. Ce protoplasma cellulaire est à peine appréciable et il n'est pas nettement fibrillaire. On reconnaît cependant parfois des filaments qui unissent les cellules avec le tissu conjonctif de la papille. On est d'ailleurs certain que ces cellules, disposées dans un ordre parfait autour des papilles profondes, appartiennent bien au corps muqueux de Malpighi puisqu'elles se continuent directement avec lui. Elles présentent toutefois dans ces parties profondes une apparence qui les rapproche de leur forme embryonnaire. La structure des papilles est tout à fait caractéristique. On voit en leur centre ou en différents points de leurs coupes transversales des vaisseaux capillaires avec leurs cellules, leurs parois, et leur lumière. Autour de ces vaisseaux il y a toujours un certain nombre de petites cellules migratrices, rondes, ovoïdes ou déformées (*m*, *fig.* 2, Pl. IX). Ces cellules ne sont que très rarement pigmentées.

Si l'on ne considérait, sur les coupes de cette tumeur, que la partie centrale qui sépare les deux nodules mélaniques et

que nous avons représentée dans les figures 1 et 2, on dirait qu'il s'agit d'un papillome ou d'un épithéliome tubulé.

Les nodules pigmentés offrent tous les caractères de la structure du sarcome mélanique. Ils sont composés par des faisceaux de cellules ovoïdes, fusiformes, pourvues de gros noyaux ovoïdes. Ces faisceaux s'entre-croisent en différents sens ou forment des nodules secondaires ou des tourbillons. Les cellules qui les composent sont en contact les unes avec les autres. Les vaisseaux de la tumeur sont assez nombreux. Leurs parois sont formées de cellules fusiformes, analogues à celles de la tumeur. On trouve une quantité variable de pigment brun dans ces cellules; elles sont tantôt de couleur bistre ou sépia, tantôt elles présentent de petits grains arrondis pareillement colorés. Nous n'avons pas vu de figures de kariokinèse dans les noyaux de ces cellules. Le pourtour des vaisseaux présente souvent de petites cellules rondes pigmentées disposées en couronne.

Dans certains points de la tumeur, surtout à la périphérie des nodules, on trouve de très grosses cellules situées au milieu de cellules fusiformes ordinaires. Ces cellules ont parfois la forme d'une membrane plissée ou étalée ou bien elles sont globuleuses. Elles possèdent habituellement un seul gros noyau ovoïde. Leur protoplasma contient parfois des granules pigmentaires. Il existe aussi de grosses cellules uniformément pigmentées, de couleur brune, régulièrement sphériques, qui possèdent un ou deux gros noyaux, parfois même trois noyaux.

L'examen des nodules superficiels de la tumeur montre des cellules ovoïdes ou fusiformes plus ou moins régulières qui en composent la plus grande partie et qui sont placées les unes à côté des autres dans un tissu fibrillaire peu abondant et très vascularisé.

Dans les papilles placées à la surface des nodules de la tumeur il existe une quantité variable de pigment, parfois très faible, d'autres fois en assez grande abondance. Le tissu conjonctif des papilles montre aussi habituellement des cellules fibro-plastiques et des cellules migratrices infiltrées de pigment, disposées le long des vaisseaux.

Nous avons coloré des séries de coupes avec le violet de gentiane et le procédé de Gram pour y chercher des bactéries; nous en avons vu un assez grand nombre : des bâtonnets épais, assez longs, disposés parfois bout à bout en filaments, peu colorés, et des microcoques isolés; nous ne leur attribuons pas d'importance au point de vue de l'étiologie de la tumeur, car nous n'avons pas eu celle-ci immédiatement après son ablation.

Les couches épidermiques en contact avec les deux lobules de la tumeur offrent partout des cellules migratrices en quantité plus ou moins grande, comme cela s'observe toujours au niveau des tumeurs cutanées. Ces cellules s'infiltrent entre les cellules du corps muqueux où elles prennent souvent les formes les plus variées et les plus bizarres. Tantôt, par exemple, elles sont allongées en bâtonnets très étroits pour se loger entre deux cellules du corps muqueux. Souvent on voit un de ces bâtonnets perpendiculaire à la surface d'une papille et situé entre deux des cellules cylindriques de la première rangée des cellules du corps muqueux, qui sont aussi perpendiculaires aux papilles. D'autres fois, ces cellules migratrices ont la forme d'un sablier ou d'un Y lorsque les prolongements amaboïdes entrent dans les fentes situées entre deux ou trois cellules malpighiennes. Les filaments d'union des cellules sont écartés par ces cellules migratrices, et on voit parfois des filaments passer sur elles. D'autres fois, les cellules migratrices sont globuleuses, petites et logées dans une petite cavité ou dans un véritable canal intercellulaire (canaux lymphatiques du corps muqueux de Ranvier).

Dans la tumeur que nous étudions, de même que dans tous les sarcomes mélaniques, les cellules migratrices qui passent ainsi à travers l'épiderme sont souvent remplies de pigment. M. le professeur Cornil a rapporté dans son cours de cette année le résultat de plusieurs examens de pièces de sarcomes mélaniques de la peau et des muqueuses dans lesquels les cellules pigmentées de la tumeur sont toujours présentes et en voie de migration dans les couches épidermiques ou épithéliales. Des préparations de pièces faites par MM. Ba-

binski et Clado dans son laboratoire et provenant de tumeurs enlevées par MM. Terrillon et Péan étaient très démonstratives à cet égard.

Nos préparations ont permis de suivre aussi la migration des cellules pigmentées à travers les différentes couches pigmentées de l'épiderme cutané. Elle offre en effet des particularités différentes dans ces diverses couches.

Dans la rangée des cellules cylindriques du corps muqueux qui s'implantent sur les papilles, les cellules migratrices pigmentées sont généralement allongées en bâtonnets et parallèles aux cellules cylindriques entre lesquelles elles cheminent. Dans les couches plus superficielles du corps muqueux, leur situation est variable. Nous l'avons représentée dans la figure 3, planche IX. On voit dans cette figure une cellule *d* qui est comprise dans une lacune arrondie située entre plusieurs cellules malpighiennes; une autre cellule est située dans un canal allongé, mince (*c*, *fig.* 3), qui représente un canal lymphatique de Ranvier. Le pigment foncé siège dans le protoplasma des cellules et aussi à la surface de la paroi des cavités. La limite de la paroi des cavités est bien indiquée par le dépôt de granulations pigmentées très fines et très caractéristiques. Une autre cellule pigmentée, représentée en *f* (*fig.* 43), offre la forme d'un bâtonnet étroit.

Dans le stratum granulosum et dans le stratum lucidum, les cellules migratrices et pigmentées prennent une forme et une disposition toutes différentes. Elles sont généralement couchées transversalement entre les rangées de cellules transversales. Elles sont situées entre ces cellules et elles sont assez volumineuses, ovoïdes ou allongées. Leur grand diamètre est le plus ordinairement transversal. On trouve parfois, de place en place, soit dans le corps muqueux, soit dans la couche granuleuse, une cellule pigmentée plus volumineuse qu'un globule blanc, globuleuse ou ovoïde, possédant un seul noyau ovoïde et gros. Ces cellules représentent soit des cellules de la tumeur, des cellules du sarcome, soit des globules blancs qui se sont chargés de pigment et qui ont grossi par cette absorption de pigment dans

leur intérieur. Elles sont toujours contenues dans une cavité creusée entre les cellules épithéliales et elles sont séparées par un espace clair d'avec la paroi même de cette cavité (*fig.* 3, *d*). Dans l'épiderme proprement dit, les cellules migratrices sont réduites le plus ordinairement à l'état de masses ovoïdes plus ou moins pigmentées dans lesquelles les noyaux ne sont pas toujours visibles. Ces éléments sont presque toujours disposés transversalement entre les lamelles épidermiques. Ainsi la figure 4 représente une coupe de l'épiderme corné, colorée avec la safranine, dans laquelle les cellules cornées sont fortement colorées; entre elles on voit des fentes dans lesquelles sont logés des éléments ovoïdes fortement pigmentés *c*, ou des éléments ronds ayant le volume de globules blancs ou des fragments plus petits, *d*.

Dans certains points de la couche superficielle de l'épiderme, on peut voir des cavités plus considérables, assez régulièrement sphériques, bien limitées par l'épiderme voisin, qui logent de deux à cinq ou dix cellules plus ou moins arrondies et infiltrées de pigment. Ce sont de véritables petits abcès ou amas de cellules migratrices pigmentées arrêtées au milieu des cellules épidermiques. A côté de ces amas, des groupes de cellules épidermiques ont subi la dégénérescence spéciale qui les fait ressembler à des cellules végétales.

En résumé, les cellules migratrices pigmentées, qui se trouvent autour des vaisseaux dans la tumeur sarcomateuse et qui peuvent aussi circuler dans le sang, comme on le sait et comme nous l'avons vu maintes fois, existent aussi dans le tissu conjonctif des papilles, et de là elles passent dans les couches épidermiques. Elles cheminent entre les cellules cylindriques et les cellules pavimenteuses du corps muqueux en écartant les filaments d'union de ces cellules, en s'amincissant, s'effilant ou se divisant entre elles, ou en passant dans les canaux qui servent à faire cheminer le suc lymphatique à l'état normal. Elles prennent une forme aplatie, transversale, dans les cellules épidermiques, et elles se logent dans des cavités où elles s'accumulent parfois dans les couches cornées superficielles. On pourrait s'étonner de trouver un plus grand nombre de ces cellules pigmentées dans l'épiderme

superficiel, si l'on envisage leur grand nombre observé par places dans l'épiderme corné, tandis qu'il y en a beaucoup moins dans le corps muqueux. Mais nous savons que ce dernier est plus perméable que la couche cornée, qui forme un véritable vernis. Celle-ci oppose une beaucoup plus grande résistance à la sortie des éléments migrateurs, en sorte qu'ils doivent s'y accumuler. Il est probable que les cellules, arrivées dans l'épiderme corné, sont mortifiées et ne présentent plus de mouvements amœboïdes liés à leur vitalité. Cette migration de cellules à travers les couches épidermiques est constante dans tous les sarcomes mélaniques qui ont été observés depuis un an au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté.

Il nous reste à expliquer comment s'est formé le long prolongement du corps muqueux qui était resté interposé entre les deux nodules principaux de ce sarcome mélanique. Voici comment nous nous rendons compte de sa formation. Ces deux nodules principaux, développés primitivement dans la couche profonde du derme, ont donné lieu à leur périphérie à un bourgeonnement du tissu embryonnaire qui se manifestait sous le corps muqueux par un accroissement des papilles antérieurement existantes et par la formation de nouvelles. Le même effet se produisait dans chacun de ces noyaux développé isolément et qui faisaient tous les deux saillie du côté de la peau, sans s'unir ni se confondre. En s'accroissant et en faisant saillie du côté de la surface de la peau, tout en restant distantes, elles ont poussé devant elles l'épiderme correspondant à leur saillie, tandis que l'épiderme et le réseau papillaire appartenant à la partie de la peau située entre elles s'est enfoncé et a produit le sillon papillo-épidermique qui les séparait.

II

ANGIOMES DE LA BASE DE LA LANGUE

Dans deux autopsies faites pendant cet hiver à l'Hôtel-Dieu, M. Cornil a trouvé à la base de la langue, en arrière du V lin-

gual, deux petites tumeurs saillantes en dos d'âne à la surface de la muqueuse, et qui étaient colorées en rouge foncé pour l'une, en rouge clair pour l'autre. Leur diamètre était de 6 millimètres environ. Comme M. Cornil avait trouvé dans une autre autopsie un petit kyste siégeant à la même place, kyste tapissé de cellules à cils vibratils, formé par la dilatation d'un conduit d'une glande en grappe (voir la communication de M. Chaslin à la Société anatomique, février 1886), et que son attention avait été attirée de ce côté, il émit l'hypothèse que ces petites tumeurs pourraient bien être des kystes à contenu sanguin. C'est pourquoi nous en avons fait des préparations.

La première de ces petites tumeurs était un angiome caverneux. La figure 5, qui est dessinée à un grossissement de 10 diamètres, comprend une coupe complète de la petite tumeur et des parties voisines de la langue. Elle est formée, à sa partie centrale, de lacs sanguins, contenus dans des cavités vasculaires *a*, qui communiquent les uns avec les autres, et qui sont en relation avec les vaisseaux très dilatés qui existent à la périphérie. L'angiome se trouve immédiatement au-dessus d'une grosse glande en grappe dont les divers lobules *g* sont placés immédiatement au-dessous. Les conduits principaux de cette glande passent au-dessous et à gauche de l'angiome. On voit en *t* une section transversale du conduit principal, et en *t'* la section de deux conduits secondaires.

Le chorion de la muqueuse et son revêtement épithélial passent au-dessus de la tumeur sanguine; mais à ce faible grossissement on peut déjà voir que l'épithélium est relativement aminci par compression au-dessus de la partie saillante de cette tumeur. Le chorion muqueux est également comprimé et plus mince à ce niveau, où il ne possède pas de papilles.

Tous les vaisseaux du tissu conjonctif sous-muqueux sont distendus autour des lacunes de l'angiome dans une certaine étendue. Ainsi, les vaisseaux du follicule lymphatique représenté en *f* sont volumineux, et il existe, entre le centre de la

tumeur et ce follicule une série de veines et de capillaires dilatés.

La figure 5 suffit pour donner une idée générale de la topographie de la tumeur dans ses relations avec les parties voisines. Quant à ce qui est de sa structure fixe, elle est on ne peut plus simple. La paroi de toutes les lacunes sanguines est formée par une membrane fibreuse assez mince, présentant des cellules plates avec des noyaux aplatis, bien colorés par le carmin ou l'hématoxyline, et la face interne de cette membrane est tapissée d'une couche de cellules endothéliales normales. Le sang contenu dans les lacunes ou vaisseaux périphériques était certainement en circulation au moment de la mort, car les globules rouges sont normaux et il existe peu de globules blancs au milieu d'eux. Les vaisseaux dilatés de la périphérie nous ont paru appartenir à des capillaires ou à de petites veines.

Le chorion de la muqueuse était formé de fibres de tissu conjonctif à direction surtout transversale au-dessus de la saillie que formait la tumeur, et il ne présentait pas de papilles, tandis que de chaque côté réapparaissaient les papilles normales. Celles-ci montraient un assez grand nombre de cellules migratrices. Les autres parties de la muqueuse et les glandes acineuses, de même que le follicule clos situé à la droite du dessin, étaient sans altération, à l'exception de la dilatation des vaisseaux capillaires que présentait le tissu conjonctif de la muqueuse et le tissu rétracté du follicule.

La seconde de ces petites tumeurs est formée par un kyste superficiel situé à la base de la langue et à travers la paroi duquel on aperçoit la couleur rouge du sang qu'il contient. Ce kyste forme une saillie hémisphérique ; son diamètre est de 6 à 7 millimètres. Il a été placé de suite dans l'alcool pour le durcir. Sur les coupes examinées avec un faible grossissement, on voit qu'il s'agit d'une cavité unique à parois minces. Son siège est au-dessous du chorion muqueux aminci ; la partie saillante est limitée à la surface de la muqueuse par le revêtement épithélial dont l'épaisseur est normale. Le chorion muqueux, situé au-dessous de la couche épithéliale, ne

présente pas de papilles au niveau de la portion la plus acuminée de la petite tumeur, mais les papilles se voient de chaque côté de cette saillie. La cavité, pleine de sang, est très régulièrement circulaire, un peu aplatie toutefois; nous n'avons pas trouvé sa communication avec un vaisseau sanguin dans les coupes que nous en avons faites. Les vaisseaux voisins ne sont pas dilatés.

L'examen de la paroi de cette cavité, fait avec de forts grossissements, démontre bien qu'il s'agit d'un vaisseau dilaté rempli de sang. Sa face interne est, en effet, tapissée d'une seule couche de minces cellules endothéliales ; il n'existe nulle part de cellules épithéliales à sa surface. La membrane qui forme cette paroi présente une lame de tissu conjonctif et des fibrilles séparées par des cellules plates. Nous n'y avons pas rencontré de cellules musculaires caractéristiques. Le tissu conjonctif qui entoure cette membrane et qui appartient au chorion est dur et formé de fibres et de cellules de ce tissu. Bien que nous n'ayons pas vu la communication de cette poche avec un vaisseau, communication qui, du reste, a pu être oblitérée à un moment donné, il nous paraît certain que ce kyste est d'origine vasculaire; nous en avons la preuve par son contenu et par la nature même de sa paroi.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE IX.

Fig. 1.

Coupe dessinée à un grossissement de 15 diamètres, représentant le prolongement épidermique compris entre les deux parties du sarcome mélanique

a, épiderme superficiel ;

b, corps muqueux de Malpighi, qui se continue par un très long prolongement *c*, *d*, *m*, situé entre les deux lobules principaux de la tumeur. Ce corps muqueux se continue à gauche de la figure, en *b'*, à la surface du nodule principal de la tumeur.

p, *p*, papilles situées au-dessous du corps muqueux superficiel. Ces papilles sont très nombreuses, très longues et bourgeonnantes. En *d*, dans toute la partie inférieure du prolongement épidermique, on voit des cercles rouges formés par des cellules du corps muqueux entourant la section transversale de papilles situées profondément ;

f, portion de la tumeur très peu pigmentée ;

g, portion beaucoup plus pigmentée présentant des points bruns dans son intérieur ;

Fig. 2.

Dessin, à un grossissement de 200 diamètres, de la partie figurée en *m*, dans la figure précédente :

v, vaisseau appartenant à la section transversale d'une papille dont la moitié seulement est dessinée ;

c, centre d'une autre papille dont la section transversale est représentée dans son entier ;

a, *a*, cellules epithéliales embryonnaires représentant des cellules du corps muqueux ; en *b*, *b*, ces cellules sont vues sur deux rangées perpendiculaires à la surface périphérique des papilles ;

m, cellule migratrice allongée en bâtonnet passant entre les cellules précédentes.

Fig. 3.

Cellules migratrices pigmentées cheminant entre les cellules du corps muqueux à la surface de la tumeur. Coupe colorée à la safranine et dessinée à 200 diamètres :

a, cellules du corps muqueux avec leurs filaments d'union et leurs noyaux ovoïdes ;

c, canal creusé entre les cellules du corps muqueux. De petits grains mélaniques sont accolés à la paroi. Une cellule pigmentée *b* est située dans ce canal ;

d, cellule pigmentée globuleuse contenant un noyau et logée dans une cavité entre les cellules ;

g, petite cellule pigmentée dans une loge analogue ;

f, cellule migratrice allongée en bâtonnet entre deux cellules du corps muqueux.

Fig. 4.

Cellules migratrices pigmentées situées dans l'épiderme corné :

a, travées transversales de cellules cornées dont les noyaux sont atrophiés ;

e, *e*, *e*, cellules migratrices fortement pigmentées situées dans des fentes ou loges entre les lamelles épidermiques précédentes ;

m, cellule moins pigmentée. Toutes ces cellules sont transversales ;

b, cellules de la couche granuleuse. La coupe est colorée à la safranine.

Fig. 5.

Section d'un angiome de la muqueuse de la base de la langue :

a, vaisseau dilaté ;

c, couche muqueuse ;

f, follicules clos ;

t, *t'*, canal glandulaire ;

ml, muscles dessinés suivant une coupe longitudinale ;

mt, muscles vus suivant une coupe transversale ;

v, coupe transversale de vaisseaux (grossissement de 10 diamètres).

TABLE ANALYTIQUE

DES MATIÈRES CONTENUES DANS LE TOME SEPTIÈME

(Troisième série. — 1886)

Acide carbonique. Appareil simple destiné à mesurer la quantité totale d' — exhalé par les petits animaux, 322-345. — Recherches antérieures de Letellier et Boussingault, Regnault et Reiset, 322. — Dispositions générales de l'appareil de Pettenkofer et Voit, 322. — Recherches de Burdon-Sanderson, 323. — But de l'auteur, 323.

I. *Description de l'appareil.* Première section : Chambre vitrée à respiration, 324. — Trompe aspiratrice et compteur à gaz, 327. — Deuxième section : Aspirateur gradué, 328. — Pipettes destinées à l'absorption de l' —, 330. — Thermomètre à maxima et à minima, 333. — Adaptation de l'appareil au dosage de la vapeur d'eau, 333.

II. *Mode d'emploi.* Première section : Choix de l'animal, 333. — Préparation de la chambre; mise en action de la trompe et du compteur, 334. — Deuxième section : Remplissage de l'aspirateur, 335; remplissage des pipettes à potasse, 335. — Flacon témoin, 336. — Mise en marche, 336. — Réglage de la marche du courant d'air dérivé, 337. — Résumé du dispositif, 338. — Fin d'une expérience, 339. — Dosage de l' —, 340. — Rapporter le volume d' — extrait au volume exhalé par l'animal, 340. — Ramener ce chiffre à l'unité, 341.

III. *Modification de l'appareil pour éviter toute interruption dans l'expérience.* Adjonction d'un deuxième système de pipettes à potasse, 342. — Fonctionnement de ce nouveau dispositif, 343. — Figures représentant l'appareil, 329 et 343. — Explication des figures, 344.

Albuminurie. Observations critiques et recherches expérimentales sur l' —, 172-195. — But de l'auteur; étude de l' — dyscrasique, 172. — Théorie de Semmola : le froid ralentit la respiration cutanée et la combustion des albuminoïdes, qui sont éliminés par le rein et l'irritent; déductions pratiques, 173. — Théorie généralement admise des conditions de l'uréopoièse, 174. — Opinion opposée de Semmola, 175. — Possibilité d'apprécier la quantité d'urée contenue dans le sang, par l'analyse de la salive et surtout la sueur, 175. — Expériences, 176. — Conclusion : dans l' —, l'élimination d'urée par la sueur est inversement proportionnelle à l'élimination par le rein, et directement pro-

portionnelle à la richesse du sang en urée, 178. — La salive des brightiques est riche en urée, 179. — Des différences chimiques ou physiologiques qui séparent l'albumine de l'urine, de la sérine : Prout, Miahle, Jaccoud, Semmola, 179. — Expériences de Semmola : Injections intra-veineuses de sérum sanguin et —, 181, — Variation des résultats suivant la provenance du liquide injecté, 181. — Analogie de cette — avec celle qui succède à l'injection d'albumines diverses non assimilables, 183. — Irritation secondaire des reins et filtration de la sérine elle-même, 183. — Nouvelles recherches de Semmola : l'altération physico-chimique de la sérine dans le mal de Bright est l'excès de diffusibilité, d'où passage dans des sécrétions qui *n'en contiennent pas normalement*, 184. — Nécessité de fixer au préalable ce dernier point, 185. — Expériences critiques diverses sur la salive, 185; — sur la sueur, 186; — après l'emploi de la pilocarpine, 189. — Résultats variables suivant les cas, en rapport avec l'opinion contradictoire des observateurs Gilliber, d'Hercourt, Favre, Anselmino, Bergeron, Funne, Leube, 187. — Expériences sur la bile : présence presque constante de l'albumine, conformément aux recherches de Jordan, Thénard, Thompson, John, Lassaigne, 191. — Résultat final de ces observations : la présence de l'albumine dans ces sécrétions n'est pas spéciale au mal de Bright, et ne peut prouver la théorie dyscrasique de l' —, 191. — Critique des expériences de vernissage de Semmola; différences d'avec l'action du froid, 192. — Impossibilité de ramener avec Semmola les phénomènes du refroidissement à une suppression de la respiration cutanée, 193. — Expériences de Janssen démontrant que l'élimination de l'eau et de l'acide carbonique par la peau est la même chez les sujets bien portants et chez les néphrétiques soumis au froid, 194. — Conclusion : Insuffisance de la doctrine de Semmola, 195.

Alcalins. De l'action physiologique des sels —. Études de toxicologie générale, 101-150.

I. *Précautions expérimentales nécessaires* : Connaissance exacte du poids de l'animal et de la rapidité d'absorption de la substance injectée, 102. — Autres causes d'erreur : rejet rapide par certains émonctoires d'une partie du poison; et, d'autre part, possibilité d'une action caustique directe sur les centres nerveux, s'ajoutant à l'influence toxique générale, 103. — Difficulté de préciser la date de la mort, par exemple chez les limaçons, 103. — Acclimatement inégal des animaux dans les laboratoires, 104.

II. Absorption du poison, 104. — Rapidité plus grande lors d'injection intraveineuse chez les animaux à sang chaud et chez les invertébrés à système circulatoire diffus, non canalisé, 104. — Tenir compte corrélativement de la rapidité d'élimination, 105. — Expériences confirmatives avec le chlorure de potassium, chez le chien. Mort rapide, en injectant dans les veines de faibles doses; résistance en introduisant de fortes doses dans l'estomac, 106. — Combinaisons secondaires du poison dans l'économie pouvant augmenter ou diminuer la toxicité suivant les cas, 107. — Opinion confirmative d'Aubert et Dehn sur la valeur toxique du potassium, 108. — Résultats semblables avec le rubidium. Nécessité d'un correctif de l'opinion de Botkine, 108. — Différences dans la date d'apparition des effets maxima du poison suivant les animaux, 109.

III. Effets des sels de lithium, 110. — Grande dépression des fonctions nerveuses;

décoloration des tissus; abaissement de la température et mort; lenteur d'absorption, 110.

IV. Effets des sels de potassium et de rubidium, 112. — Mort lente par affaiblissement graduel du système nerveux, ou mort rapide par arrêt du cœur, 112.

V. De la dose mortelle minimum, 113. — Interprétation d'une série d'expériences avec des doses croissantes, 113. — Tableaux d'expériences, 115-120.

VI. Effets des chlorures — sur des animaux divers, 120. — Sensibilité extrême des écrevisses à tous les toxiques, leur dispositif circulatoire faisant que toute injection est intra-veineuse, 121. — Grande résistance des limaçons, 121. — Chez tous les autres animaux observés, dose toxique moyenne, uniforme, oscillant entre 0gr,419 et 0gr,568, 122. — Cette uniformité tient à ce que le poison agit chimiquement sur la substance nerveuse, laquelle a une constitution identique chez les divers animaux, 123.

VII. Effets de la température extérieure, 123. — En hiver, la vulnérabilité diminue chez les animaux à sang froid, et augmente chez les animaux à sang chaud, 124. — Expériences, 126.

VIII. Rapports de la toxicité avec le poids atomique, 128. — Erreur de la loi de Rabuteau, 129. — Principe des actions chimiques par double décomposition : les doses également efficaces sont proportionnelles aux poids moléculaires, 130. — Application aux doses toxiques minima, 131.— Conclusions : 1° pour des substances chimiques similaires, les doses toxiques sont à peu près proportionnelles au poids moléculaire, non au poids absolu; 2° pour des poids moléculaires égaux, les métaux — sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé, 135, et enfin, 3° à poids moléculaire égal le chlore, le brome, l'iode (combinés aux métaux —) sont à peu près également toxiques; mais ils le sont d'autant plus que leur poids atomique est plus élevé, 136.

IX. Effets des mélanges de sels, 137. — Les sels alcalins agissent synergiquement en les mélangeant les uns aux autres, l'effet produit est la somme de leur action, 140.

X. Effets des injections successives, 140. — Expériences : chez les poissons, on constate des phénomènes d'accumulation, non chez les pigeons, 142.

XI. Effets généraux des poisons, 143. — Action toxique sur le cœur par injection intra-veineuse, sur le système nerveux par injection hypodermique, 143.— Expériences mettant en relief la perte de poids, 144. — Déduction sur l'influence du système nerveux sur la nutrition et l'assimilation, 148.

XII. Action sur les nerfs du goût, 149. — Expériences, 149. — Réaction proportionnelle au poids moléculaire, et effets additionnels, 150. — Conclusion, 150.

Ascite. Sur un cas d' — chyleuse (démonstration de la réalité de cette variété d' —), 367-392.

I. Définition, 367. — Aperçu historique, observation de Quincke, G. de Mussy, Debove et Pérée, Veil, 368. — Opinion de Letulle sur la nature péritonitique de ces épanchements, 369.

II. Observation clinique, 370. — Caractères du liquide évacué, à l'examen direct et au microscope, particules graisseuses, quelques leucocytes et hématies, 371. — Analyse chimique des liquides retirés dans les trois ponctions, 372. — Dosage total des matières solides, moyennes, 42, 32 et 43 grammes par litre,

373. — Matières minérales, moyennes 1 1/2, 1 1/4 et 2 grammes par litre, 373. — Matière grasse, moyennes 4 1/3, 4 et 9 1/2 grammes par litre, 374.— Matières albuminoïdes, moyennes 13 1/3, 9 et 11 1/2 grammes de caséine, et 11 1/3, 8 et 9 d'albumine par litre, 374. — Sucre et peptones nuls, 375. — Matières extractives, moyennes 11 1/2, 10 et 11 1/2 par litre, 376. — Recherche de la butyrine, dans la matière grasse. Méthode. Résultats, 377.

Autopsie. Épanchement identique. Noyaux cancéreux de tout le péritoine, des ganglions mésentériques, du foie, 378. — Sur le mésentère, pertuis dus à une rupture des chylifères et laissant couler du chyle, 379. — Sous le péritoine du petit intestin, taches laiteuses, extravasations de chyle, 379. — Portions de muqueuse intestinale d'aspect blanc-laiteux, comme chez un animal en pleine digestion de substances grasses, 380. — Villosités, muqueuse et celluleuses gorgées de graisse à ce niveau. Canal thoracique normal, 381. — Les noyaux cancéreux ont partout les caractères histologiques du cancer alvéolaire, 382.

III. Raisons qui militent en faveur de la nature chyleuse de cette — ; caractères du liquide, abondance et rapidité de reproduction avec les mêmes caractères, richesse en graisse augmentée par un régime spécial au lait additionné de graisse, 382. — Autres preuves tirées de l'autopsie : existence de noyaux cancéreux durs sur le trajet ou le parcours des chylifères, fistulettes chyleuses du mésentère produites pendant la vie, ecchymoses sous-séreuses de chyle, stase chyleuse dans la muqueuse de l'intestin grêle, 384. — Conditions spécialement favorables et démonstratives de ce fait, 386.

IV. Observations analogues déjà publiées. Cas de Rokitanski, avec coloration blanche et réplétion chyleuse des villosités, 387. — Cas de Quincke, mêmes lésions; de plus extravasats chyleux sous-péritonéaux, épaississement fibreux du mésentère comprimant les chylifères, 388. — Cas de Withta, oblitération du canal thoracique et rupture au-dessous, 389. — Conclusion, 391. — Explication de la planche, 392.

Bacillus anthracis. Influence de la lumière blanche et de ses rayons constituants sur le développement et les propriétés du —, 209-235. — Introduction. Silence des auteurs antérieurs sur l'action de la lumière sur les microbes. But de l'auteur, 209.

CHAPITRE I. Revue historique, 210. — Recherches de Strasburger, d'Engelmann sur l'action de l'oxygène sur les bactéries de la putréfaction. Conclusion d'abord négative, puis positive sur l'influence de la lumière, 211. — Observations de Van Tieghem, Zopf, Downes et Blunt, 213. — Études récentes de Duclaux sur l'action stérilisante de la lumière vive, 214.

CHAPITRE II. Expériences faites avec le —, 215. — Article 1er. Influence de la lumière du gaz. Conditions de l'expérience, 216. — Action de la lumière blanche sur la végétation du — ; elle retarde son développement, l'arrête si la température extérieure devient dysgénésique, 218. — Action des rayons colorés plus favorable à la végétation du — que l'obscurité, et surtout que la lumière blanche, 219. — Influence défavorable des rayons violets par rapport aux rouges, 220. — L'absorption d'une partie des rayons jaunes et orangés favorise la germination, 220. — La virulence du — n'est pas modifiée par la lumière blanche artificielle et ses principaux rayons, 221. — Art. 2. Influence des radiations solaires. Conditions des expériences; définitions, 222.— Influence du so-

leil sur la végétabilité des spores. Action stérilisante après deux heures de soleil, retardante en deçà, 223. — Cette action n'appartient exclusivement ou principalement à aucun groupe de rayons, 224. — L'influence de la lumière solaire est en rapport avec son intensité. Expériences avec des écrans transparents, 225. — Mode d'action de la lumière solaire sur la végétabilité des spores du — ; réponse à une objection de Nocard, 227. — Ces faits prouvent que la spore n'est pas aussi résistante qu'on l'a dit, 229. — Influence du soleil sur la végétation du mycélium du —, 229. — L'évolution des cultures est retardée, 229. — Action de la lumière solaire sur la végétabilité du mycélium du —. La végétabilité se retire graduellement des cultures ensoleillées, 230. — La disparition marche de la même manière dans un tube ou dans plusieurs générations successives, 231. — La stérilisation est beaucoup plus rapide pour les spores que pour le mycélium, 232. — Influence du soleil sur la virulence des cultures. La virulence disparaît en même temps que la végétabilité, mais graduellement et en conservant à un certain moment une intensité convenable pour conférer l'immunité, 233. — Les rayons colorés n'atténuent pas la virulence. Celle-ci paraît augmenter pour le mycélium qui provient des spores ensoleillées restées vivaces, 234. — Conclusions, 235.

Bacilles. Voy. *Rouget*, *Rhinosclérome* et *Tuberculose*.

Bulbe rachidien. Voy. *Moelle épinière*.

Cancer. Voy. *Ascite* et *Tumeur*.

Cellulaire. La spécificité — et l'histogénèse chez l'embryon, 406-420.

I. Opinions reçues sur l'origine d'un système — donné : Virchow, Conheim, Robin, 406. — Conséquences pour la classification hiérarchique des groupes — 407. — Idées de l'auteur sur la fixité des espèces —, 407.

II. Insuffisance de la théorie de l'indifférence originelle des cellules, 408. La spécificité — rend mieux compte de l'histogénèse, 409. — Nécessité de fixer la nature du processus histogénique qui fait des espèces fixes en partant d'éléments semblables, ou même d'une cellule unique, l'ovule fécondé, 409. — La prolifération n'est pas toujours un processus de multiplication véritable, mais parfois un processus de dédoublement, 410. — Définition parallèle de la multiplication simple et du dédoublement, 410. — Application de cette hypothèse au développement histogénique de l'embryon, 411. — Figuration schématique de la théorie : arbre histogénique, 412.

III. Faits confirmatifs tirés de l'observation, 412. — Kariokynèse d'après Strassburger, Guignard, Foll et Flemming, 413. — Elle peut aboutir à un dédoublement au lieu d'une simple multiplication, 414. — Particularités analogues de la segmentation du noyau vitellin, 414.

IV. La théorie de l'arbre histogénique explique la réalité objective des familles et des espèces, 415. — Application aux tumeurs, 416. — Existence et rôle dans l'arbre histogénique de cellules nodales non encore dédoublées, 416.

V. Les faits d'hérédité et surtout les hérédités locales. Insuffisance des interprétations fondées sur l'indifférence—; altération nerveuse ; état constitutionnel; diathèse, 417. — Darwin est plus dans le vrai avec les unités organiques, 417. — Explication parfaite avec la théorie de l'arbre histogénique, 418. — Appli-

cation à l'hérédité des tumeurs, par Puig, 418. — Théorie générale de l'évolution d'une chaîne atavique dans une espèce animale, et des organismes individuels, 419. — Résumé, 419.

Charbon. Voy. *Bacillus anthracis.*

Choléra. Voy. *Dysenterie.*

Chyle. Voy. *Ascite.*

Cirrhose. Voy. *Diabète sucré.*

Cœur. Voy. *Spartéine.*

Déjections. — Alvines de la dysenterie et du choléra, 1. Voy. *Dysenterie.*

Diabète sucré. Sur la cirrhose pigmentaire dans le —, 50-87.

Obs. I. Mélanodermie, hypertrophie du foie et —, 50. — Autopsie, 54. — Examen histologique du foie : sclérose interlobulaire très prononcée; veines portes dilatées; canaux biliaires épaissis; endartérite oblitérante; dans le lobule, dégénérescence graisseuse des cellules du centre, dégénérescence pigmentaire atrophique à la périphérie; par points, transformation pseudo-canaliculaire, 55.

Obs. II. Gros foie, pigmentation cutanée, et —, 56. — Autopsie, 58. — Examen histologique du foie : sclérose étendue péri-portale, et péri-sus-hépatique; dilatations portes. Endartérites chroniques; canaux biliaires néo-formés, à parois épaissies; travées rayonnantes de sclérose intra-lobulaire; atrophie pigmentaire des cellules hépatiques; dans le tissu scléreux, traînées pigmentaires en réseaux paraissant liés à l'évolution des pseudo-canalicules biliaires, 59. — Autres altérations histologiques, sclérose et pigmentation du pancréas, pigmentation du rein et de l'intestin, 62. — Première idée, à la suite de ces faits, d'une *cirrhose pigmentaire diabétique*, d'un — bronzé, 62.

Obs. III. Cirrhose hépatique pigmentaire et —, 63. — Autopsie; aspect de cirrhose atrophique, 63. — Examen histologique; zones scléreuses péri-portales et surtout péri-sus-hépatiques; tractus intra-lobulaires les unissant; atrophie et pigmentation extrême des cellules; points pigmentaires dans le tissu cirrhosé; dilatations portes. Endartérites; pas de réaction glycogénique par la méthode d'Ehrlich, 64.

Obs. IV. Cirrhose hépatique, mélanodermie, et —; rétraction des aponévroses palmaires, 66. — Autopsie : péritonite aiguë; plaques pigmentaires de la séreuse, surtout vers le foie; cirrhose à petits grains non saillants, 67. — Examen histologique du foie; cirrhose bi-veineuse avec quantité énorme de pigment en traînées anastomosées dans les travées sclérouses; tractus intra-lobulaires; atrophie pigmentaire des cellules; endartérite chronique; peu de pseudo-canalicules biliaires; pas de dégénérescence graisseuse des cellules, 69. — Rate sclérosée, pigmentée, avec lésions d'endartérite, 70. — Poumon : sclérose périvasculaire et péribronchique; accumulation de pigment dans ce tissu de sclérose; oblitération des capillaire alvéolaires par des embolies pigmentaires, 71. — Cœur : surcharge pigmentaire extrême des cellules musculaires et du tissu conjonctif, 72.

Obs. V. Cirrhose hypertrophique et —; rétraction des deux aponévroses palmaires; purpura hemorrhagica, 72. — Autopsie : gros foie mamelonné à grains

saillants, 74. — Examen histologique du foie : sclérose bivoineuse, et travées intra-lobulaires ; artérite chronique, infiltration générale de pigment ; pseudo-canalicules biliaires, cellules graisseuses par points, pigmentées ailleurs, 74. — Rate et pancréas sclérosés, 74. — Résumé de ces faits, 75. — Opinion de Cornil et Ranvier sur les pigmentations du foie ; étiologie palustre ; origine du pigment dans la rate, apport au foie par les leucocytes du sang splénique ; localisation périvasculaire du pigment dans le foie, avec sclérose, 76. — Opinion de Ziegler ; théorie mécanique de la localisation dans le foie, du pigment contenu dans le sang ; autre mode pathogénique dans les maladies cardio-pulmonaires, 77. — Impossibilité d'adapter à ces interprétations les observations ci-dessus, 78. — Étiologie diabétique de la cirrhose pigmentaire et des pigmentations, 78. — Ancienne opinion de Hanot et Chauffard : hypergénèse pigmentaire dans les cellules hépatiques ; résorption ; généralisation, 79. — Opinion de Letulle : l'hémoglobine subit partout une dégénérescence pigmentaire, 80-81. — Difficulté de concilier l'opinion de Letulle avec la localisation parfois exclusive, toujours prédominante du pigment dans le foie, 82. — Autres faits de cirrhose diabétique à localisation exclusivement péri-sus-hépatique. Cas de Troisier, 83.

Obs. VI (Hanot). Gros foie et —, 84. — Autopsie, 85. — Examen histologique du foie ; dilatation de la veine intra-lobulaire ; anneau de sclérose autour, 85. — Ancienne opinion de Hanot ; le sucre irrite les veines sus-hépatiques et fait la sclérose péri-sus-hépatique, comme l'alcool irrite la veine porte et fait la sclérose péri-portale, 83. — Opinion de Sabourin sur le caractère biveineux de la cirrhose alcoolique ; objections, 86. — Explication de la planche, 87.

Dysenterie. Expériences pour servir à l'étude des propriétés physiologiques des déjections alvines de la — et du choléra, 1-32. — Silence des observateurs sur ce point et but de l'auteur, 1.

I. Étude particulière de la —, 2-12. — Épidémie de Saint-Germain-en-Laye, observations de MM. Sanglé et Lévêque sur le mode d'infection directe, 2. — Origine des recherches de l'auteur, composition du liquide d'expérimentation, globules du sang, cellules diverses, microbes en bâtonnets ou cocci, 3. — Expériences, 4-11.

1° Injections hypodermiques, 4. — Résultats plus positifs sur les petits animaux (cobayes) avec du liquide pur, abcès locaux, mort, mais sans phénomènes dysentériques, 4. — Résistance du chien, neutralisation du liquide par addition d'eau, 5. — *Id.* avec le liquide dysentérique provenant du fort de l'Est, 5.

2° Ingestions stomacales, 6. — Répugnance du chien, non du cobaye, pour les aliments mêlés à de la substance dysentérique, 6. — Mort des cobayes par des doses prolongées, sans phénomènes dysenteriques, sans lésions de l'appareil digestif, par une intoxication sans caractère nosologique précis, 8.

3° Lavements, 9. — Pas de résultat même en irritant l'intestin par le sulfate de cuivre pour favoriser l'absorption, 9. — Nécessité d'observer sur l'homme, 11.

III. Étude particulière du choléra, 12-30. — Expériences négatives de Goyon, Espagne, Magendie, Guttmann ; positives de Legros et Goujon, 12. — Utilité d'observations faites sur l'espèce humaine, à qui appartient le choléra, 13. — Histoire de la malade qui a servi à l'expérience de l'auteur sur lui-même, 14.

—Sang, 15. — Selles, présence du bacille virgule de Koch, 15. — Différence d'avec le liquide de putréfaction, 15.— Numération des microbes dans le liquide diarrhéique de ce choléra, un milliard et demi de bacilles spécifiques par centimètre cube, 17. — Examen comparatif d'un choléra nostras, et différences du liquide diarrhéique d'avec le précédent, 18. — Bacille virgule dans les cultures de ce deuxième liquide : mêmes remarques de Finkler et Prior, 19. — Expériences, 19-30.

1° Injection hypodermique du sang recueilli sur un doigt de la malade atteinte de choléra mortel, 19. — Pas de résultat, 19.

2° Injections hypodermiques avec les déjections alvines du choléra, 19. — Les cobayes sont tués par une dose forte du liquide de choléra mortel, mais sans présenter de symptômes ou lésions cholériques, 20. — La même dose est sans action sur le chien, 21. — Analogie avec l'action d'un alcaloïde toxique, proportionnelle au volume injecté, 21. — Résultats semblables avec le liquide de choléra nostras, 22. — Mêmes accidents locaux (abcès), même neutralisation du liquide par l'eau que dans la —, 22.

3° Ingestions stomacales avec le liquide diarrhéique du choléra, 23. — Ingestion par l'auteur de 8 milliards de bacilles d'un choléra mortel. Phénomènes légers et non spécifiques, 23. — Résultat nul chez le chien avec le mucus diarrhéique de choléra nostras, 24. — Activité des liquides contrôlée par des cultures positives, 25.

4° Ingestions stomacales chez l'homme avec de la gélatine peptonisée contenant des cultures microbiques du choléra, 26. — Résultat nul, 26. — Critique des expériences de Koch, Nicati et Rietsch, 27.

5° Injection hypodermique des microbes cultivés dans la gélatine, 28. — Résistance des gros animaux aux doses faibles, mort dans des conditions inverses, avec lésions purement locales, 28. — Chez l'homme, résultats analogues, 29. — Phénomènes seulement locaux, 30. — Conclusions, 31.

Embryon. Voy. *Cellulaire.*

Étain. Étude expérimentale des effets toxiques et physiologiques des sels d'—, 33-49. — Opinions anciennes sur l'— métallique et son action vermifuge, 33.— Recherches d'Orfila sur les sels d'—, 34.

I. Action de l'— ingéré dans l'estomac, 35. — Chez le chien, augmentation de poids, pas d'action vermifuge, 36. — Recherche négative de l'— dans les organes, 30.

II. Le bichlorure d'— en injections sous-cutanées, 37.—Chez la grenouille, anesthésie, paresse des mouvements, puis gangrène et mort, 38. — Expériences sur des cochons d'Inde; tantôt ulcération qui guérit, tantôt gangrène étendue et profonde, 39. — Chez le chien, ulcération qui se cicatrise, 40.

III. Injection du bichlorure d'— dans la cavité abdominale, 40. — Expériences. Symptômes et lésions de péritonite qui peut être mortelle chez le cobaye, non chez le chien, 41.

IV. Introduction immédiate de bichlorure d'— dans le sang, 41. — Expériences sur les chiens. Rien avec les doses faibles. Perturbations circulatoires, symptômes nerveux, convulsions tétaniques avec les doses fortes, 41.

V. Le bichlorure d'— introduit dans l'estomac, 44. — Symptômes d'irritation digestive modérée chez le chien. Pas d'absorption du sel, 44. — Conclusions, 46.

Foie. Voy. *Diabète sucré.*

Goût. Voy. *Alcalins.*

Hémorrhagie. Voy. *Putréfaction* et *Protubérance.*

Histogénèse. Voy. *Cellulaire.*

Langue. Voy. *Tumeur.*

Médecine légale. Voy. *Putréfaction.*

Médicaments. Voy. *Spartéine.*

Microbe. Voy. *Bacille* et *Dysenterie.*

Moelle épinière. Trois cas de lésion médullaire au niveau de jonction de la — et du bulbe rachidien, 260-299. — Introduction, 260. — Manuel opératoire et temps des expériences, 261.

Obs. I. Chatte adulte. Opération et phénomènes primitifs. Section de la moitié postérieure du côté droit de l'axe spinal. Parésie à droite. Démarche ataxique, 262. — Symptômes permanents. Motilité intacte. Sensibilité très affectée à droite, surtout dans le membre postérieur, 264. — Irritation cérébrale, 266. — Autopsie. Couche de tissu cicatriciel adhérent à la dure-mère. Coloration blanche laiteuse du faisceau pyramidal du côté droit, s'atténuant par en bas, 267. — Examen histologique. Détails techniques. Interprétation des coupes. Parties restées intactes, 268. — Parties altérées, masse de tissu de prolifération embryonnaire englobant la racine rachidienne postérieure et le spinal, et s'étant substituée à la corne postérieure et aux parties blanches contiguës, 269. — Caractères histologiques des éléments cellulaires, 270. — Lésions légères dans les parties voisines formant paroi du foyer, 271. — Dégénération secondaire descendante dans le segment dorsal du cordon latéral ; îlot large au cou, s'atténuant en bas, et devenant diffus, 273. — Dégénération ascendante du cordon de Burdach, îlot moins circonscrit et moins homogène en haut, suivi jusqu'au niveau de l'extrémité supérieure de l'olive, 275. — Dégénération ascendante du faisceau cérébelleux, îlot se prolongeant par en haut, en dehors puis en arrière du corps restiforme, puis occupant le côté interne du pédoncule cérébelleux inférieur, 277.

Obs. II. Chat adulte. Opération et première période, 278. — Symptômes permanents, 279. — Expériences d'irritation cérébrale et autopsie, 279. — Examen histologique, lésions analogues au cas précédent, 281. — Dégénération secondaire descendante en deux îlots séparés dans le faisceau latéral, ascendante dans le cordon de Burdach, 282.

Obs. III. Chat adulte. Opération et première période, 284. — Symptômes permanents, 285. — Expériences d'irritation et autopsie, 286. — Examen histologique et dégénérations comparables au cas précédent, 287. — Résumé et conclusions. Mêmes troubles sensitifs chez le premier et le troisième chat ; mêmes troubles moteurs chez le premier et le deuxième, 289. — Examen comparatif des lésions.

Corrélation incomplète entre les altérations du faisceau de Burdach et les troubles sensitifs. Impossibilité d'adapter suffisamment les faits à l'opinion de Schiff sur le rôle sensitif des cordons postérieurs, 292. — Contradiction entre l'état de la mobilité et la dégénération du faisceau pyramidal. Suppléance probable de ce faisceau, 293. — De même, l'irritation des hémisphères a toujours déterminé des réactions motrices croisées d'intensité à peu près égale pour les deux côtés et, dans les trois cas, indépendamment de l'existence et de l'inégalité de la lésion bulbo-médullaire, 295. — Explication des planches, 296.

Muscles. Sur le tétanos rhythmique chez les — d'invertébrés, 151-171. — Etudes antérieures de Ranvier, Richet, Romanes, 151. — Définition du tétanos rhythmique, 152. — Expériences et constatation du phénomène sur le — de la pince de Pagurus angulatus, 152. — Même résultat sur le — caudal du Pagurus callidus, avec des différences de graphiques en rapport avec des différences de but physiologique, 153. — Effets positifs avec les courants soit galvaniques soit faradiques, 156. — Phénomènes analogues sur le Portunus puber, et surtout le Rhizostoma Cuvieri, 157. — Détails opératoires pour les — de ce dernier, 158. — Lenteur de leur réaction aux courants, 159. — Survie de la contraction à l'excitation, 160. — Augmentation progressive de l'amplitude des contractions jusque vers un maximum, 161. — Raccourcissement progressif du muscle durant la période d'augment, 163. — Parallèle de ce phénomène avec le fait observé par Bowditch sur le cœur, 164. — Phénomène inverse à la période de décroissance, et même avec une intensité plus considérable ; allongement final du —, 164. — Résumé du graphique chez le Rhizostome, 165. — Tétanos rhythmique chez les — lisses de l'Elédone, 166, et la Seiche, 167. — Opinion de Romanes sur le tétanos musculaire des méduses. Leur concordance avec les résultats de l'auteur, 170. — Analogie entre la physiologie des — des méduses, et celle du — cardiaque, 170. — Conclusions, 171.

Muscles. Voy. *Reins.*

Nerveux (Système). Voy. *Alcalins.*

Peau. Voy. *Rhinosclérome.*

Péritoine. Voy. *Ascite.*

Pigment. Voy. *Diabète sucré.*

Protubérance. Voy. *Putréfaction.*

Protubérance. Hémorrhagie de la —, 315-319. — Observation. Attaque apoplectique. Hémiplégie gauche flasque, complète, avec intégrité du facial supérieur ; Eschare fessière gauche précoce. Un peu plus tard petite ulcération de la fesse droite. Mort dans le coma, sans convulsions, 315. — Autopsie. Foyer hémorrhagique dans la partie droite de la — se prolongeant dans le pédoncule cérébral et cérébelleux moyen à droite. Pas de putréfaction après 34 heures, 318. — Analogie avec les cas ordinaires d'hémorrhagie ou de ramollissement cérébral, 318. — Particularités : retour rapide de l'intelligence, absence de déviation conjuguée au début ; flaccidité de la paralysie ; longue résistance, 318.

Putréfaction. Contribution à l'étude médico-légale de la —, 300-314. — Observation ; autopsie ; hémorrhagie de la protubérance ; degré de — très considérable dans les organes superficiels et profonds, hors de pair avec la date de la

mort et la température, 301. — Observation de Perrin. Asphyxie par le charbon de bois. — rapide du cadavre, 302. — Interprétation admise par cet auteur : présence d'un micro-germe spécial, hyperseptique par excellence, 303. — Difficulté de la concilier avec les recherches de Brown-Séquard, qui peut avancer ou retarder la — chez les animaux en les faisant mourir dans des conditions spéciales en dehors de toute infection microbienne, 303. — L'élévation terminale de la température est également une cause insuffisante pour expliquer la rapidité de la —. Observation; hémorrhagie cérébrale; fièvre terminale de 40°; conservation suffisante du cadavre après 38 heures, 304. — Autre observation d'hémorrhagie cérébrale; température de 42°6; pas de — rapide, 305. — Ni la grande étendue d'une lésion encéphalique, ni le haut degré de l'hyperthermie terminale n'expliquent donc la — rapide, 307. — Ce n'est pas non plus le siège protubérantiel de la lésion qui est en cause. — Observation. Hémorrhagie de la protubérance. Mort rapide avec hyperthermie. Pas de — précoce, 308. — Expériences de Brown-Séquard sur les relations entre l'irritabilité musculaire, la rigidité cadavérique et la —, 311. — L'augmentation de l'irritabilité par électrisation, exercice musculaire prolongé, ou surmenage, avance la rigidité et la —. De même les convulsions terminales violentes, 312. — Application de ces faits aux deux cas d'hémorrhagie protubérantielle de l'auteur. Possibilité d'une interprétation analogue : convulsions terminales, — avancée, 313. — Résumé, 314.

Quebracho blanco. L'écorce du — et ses principes actifs, 236-259. — Historique, 236. — But des auteurs, 237.

I. Matière médicale du —, 237. — Énumération et réaction chimiques de ses principes actifs, l'aspidospermine, la quebrachine, l'aspidospermatine, l'hypoquebrachine, le quebrachol, 238.

II. Action physiologique et propriétés toxiques des principes du — Des groupes de substances soumis à l'expérimentation, 240. — Manuel opératoire, 240.

1° Action physiologique et propriétés toxiques de l'aspidospermine pure, 240. — Résultats divers de Penzoldt, Guttmann, Stœbel, Petrone, 241. — Résultats des auteurs. Affaiblissement, puis perte de la motilité volontaire avec intégrité de la sensibilité; ralentissement du cœur; respiration d'abord et passagèrement plus ample, puis plus tard et durablement plus fréquente, 242. — Abaissement constant et considérable de la température, 243. — Coloration artérielle du sang veineux avec les doses faibles; sang généralement noir avec les doses massives, 245. — Salivation, défécation, urination augmentées ou supprimées dans les mêmes conditions, 216.

2° Action physiologique et propriétés toxiques du lactate de quebrachine. Opinion de Stœbel, Burgos, Maragliano, 246. — Recherches des auteurs. Convulsions, puis paralysies; accroissement de l'excitabilité réflexe, sans altération de la sensibilité, hypothermie intense, respiration intacte, sécrétions accrues, 247. — Toxicité plus grande que l'aspidospermine, 248.

3° Action physiologique et propriétés toxiques du sulfate d'hypoquebrachine, 248. — Il est moins respiratoire, mais aussi antithermique que l'aspidospermine, 250.

4° Action physiologique et propriétés toxiques de l'aspidospermatine, 250. — Par ses propriétés antithermiques elle égale ou même surpasse les autres principes de l'écorce de —, 252.

5° Action physiologique et propriétés toxiques des produits résiduaires de l'extraction de l'aspidospermine et de la quebrachine, 252. — Paralysies et convulsions; parésie de la sensibilité; pas d'abaissement thermique; sécrétions augmentées, 253.

6° Action physiologique et propriétés de l'aspidospermine du commerce, 253. — Résultats analogues aux précédents, 254. — Conclusions générales et action comparative des divers principes sur une fonction donnée, 255. — Bibliographie, 258.

Rein. De la présence dans les —, à l'état normal et pathologique, de faisceaux de fibres musculaires lisses, 93-100.

I. Historique des faisceaux musculaires du —, 94. — Muscle annulaire de la papille de Henle. Réseaux musculaires superficiels indépendants des veines, de Eberth, 94.

II. État actuel de la question, 94.

III. Recherche des faisceaux musculaires péri-vasculaires dans les — malades, 95. — (*a*) Situation, dans la substance pyramidale, au voisinage des vaisseaux 95. — (*b*) Direction, dans le sens des vaisseaux, 96. — (*c*) Forme, très irrégulière pour des faisceaux voisins, 96. — (*d*) Volume, également variable, 96. — (*e*) Nature; la coloration au carmin ou à l'hématoxyline, suivie de l'action des acides acétique ou formique montre nettement qu'il s'agit de fibres musculaires lisses, 97.

IV. Recherche des fibres musculaires dans le — normal, 97. — Même disposition en plus petit, chez l'homme. Résultat négatif chez le lapin et le cobaye, 98.

V. Du système musculaire dans le —, 98. — Groupe de faisceaux de Eberth, groupe de Henle, groupe de l'auteur rappelant la disposition des artères interlobaires et de la voûte sus-pyramidale, 98.

VI. Hypertrophie des faisceaux musculaires à la suite d'irritations chroniques. Hydronéphrose, 98. — Explication de la planche, 99.

Rein. Voy. *Tuberculose.*

Respiration. Voy. *Acide carbonique.*

Rhinosclérome. Recherches sur l'anatomie pathologique du —, 196-207. — Étude de pièces durcies dans l'alcool, les acides picrique ou chromique. Carmin ou hématoxyline. Épiderme presque normal; couche granuleuse épaissie; quelques cellules migratrices dans le corps muqueux, 196. — Dans le derme, prolifération embryonnaire en noyaux entourant et infiltrant les vaisseaux; quelques espaces clairs, lymphatiques, dilatés à la superficie du derme. Nombreux corps hyalins, 197. — Extension en profondeur de la néoplasie; résistance du tissu musculaire, cartilagineux, 198. — Recherche des microbes. Coupes trente-six heures dans une solution aqueuse de violet 6 B, puis méthode de Gram, et terminaison ordinaire. Bâtonnets très inégaux en longueur, simulant des cocci, ou atteignant 7 μ de long. Grains à l'intérieur plus colorés, 198. — Bâtonnets entourés d'une capsule plus pâle. Aspect de corps hyalins par fusion des capsules, 199. — Autres corps hyalins par dégénérescence cellulaire, 199. — Capsules plus nettes après action de l'acide osmique complétant l'alcool. Double coloration en faisant agir la safranine après le violet;

microbes violets, capsules rouges, 199. — Étude de pièces traitées par acide osmique à 1 0/0 et alcool absolu. Détails mieux conservés. Développement considérable des capillaires lymphatiques, 200. — Lumière remplie de microbes, 201. — Bon résultat avec l'hématoxyline et la méthode de Weigert, 202. — Dans les parties fortement osmiées, bacilles petits, ratatinés, non contigus, 203. — Sous l'épiderme, capsules isolées à côté de microbes capsulés, 203. — La double coloration à la safranine, après action de l'acide osmique et méthode de Gram, démontre bien les corps hyalins. Ceux qui représentent des amas de microbes capsulés sont rouges; les autres, dus à la dégénérescence cellulaire, sont rouge orangé, 205. — Résumé. Analogie du — avec le tissu réticulé : c'est une production lymphoïde, 206. — On peut définir le — , une lymphangite chronique microbienne avec lymphangiectasie, diapédèse et hyperplasie, 206. — Explication de la planche, 206.

Rouget. Les bacilles du — , 88-92. — But de l'auteur, étudier la cause du —, 88. — Historique. Bactéries allongées de Klein. Microbe rond de Detmers et Thuillier. Microbe en 8 de chiffre des cultures d'atténuation de Pasteur. Bacilles ténus de Lœffler et Schütz, de Babès, 89. — Recherches de l'auteur. Technique. Simple coloration : violet de méthyl pendant quinze heures, solution de Gram, alcool absolu, essence et baume au xylol. Double coloration : après l'alcool absolu dans la méthode précédente, traitement par le picro-carmin, puis achever comme ci-dessus, 90. — Interprétation par Cornil et l'auteur : bâtonnets très minces et grêles surtout dans les capillaires sanguins et les espaces lymphatiques, plus rarement dans les cellules, 91. — Explication de la planche, 92.

Spartéine. La méthode expérimentale appliquée à l'étude des substances médicamenteuses. La — , étude physiologique et clinique, 346-366. — Introduction, 346. — But des auteurs, 347.

I. Coup d'œil botanique et chimique, 347. — Usages anciens industriels et médicaux du spartium scoparium, 347. — Isolement de ses principes actifs par Stenhouse, la — et la scoparine, 348. — Formule de la — d'après Stenhouse, Gerhardt et Mills, 348. — Recherches plus scientifiques de Houdé, 349. — Propriétés de la — , 349. — Sels de — , 350.

II. Action physiologique de la — . Prédominance de cette action sur le cœur, 350. — Observations antérieures de Fick et de Rymon, 350. — Injection hypodermique d'une dose expérimentale chez le cobaye (0gr,02). Tremblement convulsif. Hyperexcitabilité réflexe. Ralentissement, régularisation, impulsion forte du cœur. Asphyxie terminale : les battements cardiaques persistent après l'arrêt de la respiration, 351. — Dose rapidement toxique chez le cobaye (0gr,05), 352. — Expériences sur le lapin. Résistance plus grande, 352. — Résistance considérable du chien. Existence de modifications cardiaques en l'absence de symptômes toxiques, 353. — Survie des battements cardiaques à la respiration, 353. — Étude chez la grenouille. Persistance remarquable du fonctionnement du cœur, 354. — Tracés, 355. — Résultats identiques en éliminant l'influence respiratoire par le curare, 356. — Conclusions physiologiques, 357.

III. Propriétés thérapeutiques de la — . Opinion de G. Sée : relèvement du cœur et du pouls, régularisation, accélération, 358. — L'accélération n'est pas la règle, 359. — Observations résumées avec légende des tracés, 359-365. — Conclusions générales, 365.

Tétanos rythmique. Voy. *Muscles.*

Toxicologie. Voy. *Alcalins.*

Tuberculose. Les bacilles dans la — miliaire, — glomérulaire du rein, 393-405.

I. Opinions antérieures au bacille de Koch sur la nature infectieuse de la — miliaire aiguë, Waller, Stockes, Empis, Hanot, Buhl, 393. — Bacilles vus par Cornil et Babès dans les tubercules anciens. Plus grande importance démonstrative de cette constatation dans la — miliaire aiguë, 394. — Faits de Benda, Klein. Discussion, 395.

II. Étude d'un rein d'individu mort de — miliaire aiguë. Rares granulations blanc jaunâtre dans la substance corticale, 396. — Technique. Coloration des coupes au picro-carmin. Recherche des bacilles par la méthode d'Ehrlich en remplaçant la fuchsine par le rubin, 396. — Les petites granulations ont à leur centre un glomérule, 397, ou un vaisseau oblitéré, 398. — Nombreux bacilles dans les granulations, et à leur centre dans les glomérules et les vaisseaux, 398. — Autres amas de bacilles dans quelques cellules de tubes contournés et dans les vaisseaux et certains glomérules indépendants de toute néoplasie tuberculeuse, 399. — Résumé, 400.

III. Rapprochement de ces faits avec les lésions dues au bacille lépreux, 401. — Interprétation de ces nouvelles recherches : les bacilles qu'on découvre au milieu de parties encore saines ont été surpris et fixés dans leur voie de transmission, 402. — Les conditions anatomiques spéciales de la circulation glomérulaire expliquent que le bacille et les produits tuberculeux y siègent souvent, 402. — Rapprochement avec les lésions glomérulaires initiales dans les néphrites infectieuses, 403. — Explication de la planche, 404.

Tumeur. — mélanique de la plante du pied. Angiomes de la base de la langue, 421-432.

I. — mélanique de la plante du pied, 421. — Histoire résumée de la maladie, 421. — Examen histologique de la — . Coupes colorées au carmin de Grenacher, 422. — La — est formée de deux noyaux à disposition lobulée, plus pigmentés au centre séparés par un prolongement épidermique avec papilles hypertrophiées à ce niveau, 423. — Les nodules de la — ont la structure du sarcome mélanique, 424. — Du pigment infiltre également les papilles, 424. — Le violet de gentiane avec la méthode de Gram montre dans les coupes des bactéries, bâtonnets et cocci, 425. — Cellules migratrices polymorphes et souvent pigmentées dans l'épiderme, 425. — Mêmes faits observés par Cornil dans un cas analogue, 425. — Différence d'aspect de ces cellules migratrices suivant les couches épidermiques, 426. — Parfois amas de ces cellules dans la couche cornée, 427. — Mode de formation du prolongement épidermique séparant les deux nodules de la — , 428.

II. Angiomes de la base de la langue, 428. — Première — ayant les caractères d'un angiome caverneux, recouvert d'une muqueuse amincie, avec vaisseaux dilatés autour, 429. — Structure fine de cette — , 430. — Deuxième — , kyste sanguin de la base de lelangue, uniloculaire, recouvert par une muqueuse mince, 430. — Structure du kyste. Paroi fibreuse non musculaire tapissée d'un endothélium plat, 431. — Explication de la planche, 431.

TABLE PAR NOMS DES AUTEURS

DES

MÉMOIRES ORIGINAUX

ET

DES TRAVAUX ORIGINAUX PUBLIÉS SOUS LE TITRE : RECUEIL DE FAITS.

ALVAREZ. Recherches sur l'anatomie pathologique du rhinosclérome, 196-207.

ARLOING. Influence de la lumière blanche et de ses rayons constituants sur le développement et les propriétés du bacillus anthracis, 209-235.

— Appareil simple destiné à mesurer la quantité totale d'acide carbonique exhalé par les petits animaux, 322-343.

BARD. La spécificité cellulaire et l'histogénèse chez l'embryon, 406-420.

BOCHEFONTAINE. Expériences pour servir à l'étude des propriétés physiologiques des déjections alvines de la dysenterie et du choléra, 1-32.

DOCKMANN (Alexandre). Observations critiques et recherches expérimentales sur l'albuminurie, 172-195.

DURAND-FARDEL (R.). Les bacilles dans la tuberculose miliaire. Tuberculose glomérulaire du rein, 393-405.

ÉLOY (Ch.) et HUCHARD (H.). L'écorce du quebracho blanco et ses principes actifs 236-259.

HANOT et SCHACHMANN. Sur la cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré, 50-87.

HERZEN et LŒWENTHAL. Trois cas de lésion médullaire au niveau de jonction de la moelle épinière et du bulbe rachidien, 260-299.

HUCHARD (H.). Voy. *Ch. Eloy*.

JARDET. De la présence dans les reins, à l'état normal et pathologique, de faisceaux de fibres musculaires lisses, 93-100.

JOFFROY. Contribution à l'étude médico-légale de la putréfaction, 300-314.

— Hémorrhagie de la protubérance (observation et autopsie), 315-319.

LABORDE et LEGRIS. La méthode expérimentale appliquée à l'étude des substances médicamenteuses. La spartéine; étude physiologique et clinique, 346-366.

LEGRIS. Voy. *Laborde*.

LŒWENTHAL. Voy. *Herzen*.

PAMPOUKIS. Les bacilles du rouget, 88-92.

PATENKO. Étude expérimentale des effets toxiques et physiologiques des sels d'etain, 33-49.

RICHET (Ch.). De l'action physiologique des sels alcalins. Études de toxicologie générale, 101-150.

SCHACHMANN. Voy. *Hanot*.

STRAUS. Sur un cas d'ascite chyleuse (démonstration de la réalité de cette variété d'ascite), 367-392.

VARIGNY (H. de). Sur le tétanos rythmique chez les muscles d'invertébrés, 151-171.

YERSIN. Tumeur mélanique de la plante du pied. Angiomes de la base de la langue, 421-432.

TABLE DES PLANCHES

I. Sur la cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré; mémoire de MM. Hanot et Schachmann. Explic. 87

II. Les bacilles du rouget; mémoire de M. Pampoukis. Explic. 92

III. De la présence dans les reins, à l'état normal et pathologique, de faisceaux de fibres musculaires lisses; mémoire de M. Jardet. Explic. 99

IV. Recherches sur l'anatomie pathologique du rhinosclérome; mémoire de M. Alvarez. Explic. 206

V-VI. Trois cas de lésion médullaire au niveau de jonction de la moelle épinière et du bulbe rachidien; mémoire de MM. Herzen et Lœwenthal. Explic. 296

VII. Sur un cas d'ascite chyleuse; mémoire de M. Straus. Explic. 392

VIII. Les bacilles dans la tuberculose miliaire. Tuberculose glomérulaire du rein; mémoire de M. R. Durand-Fardel. Explic. 404

IX. Tumeur mélanique de la plante du pied. Angiomes de la base de la langue; travail de M. Yersin. Explic. 431

Paris. Soc. d'imp. Paul Dupont, 41, rue J.-J.-Rousseau (Cl.) 77.5.86. *Le gérant*: G. Masson.

Fig. 1.

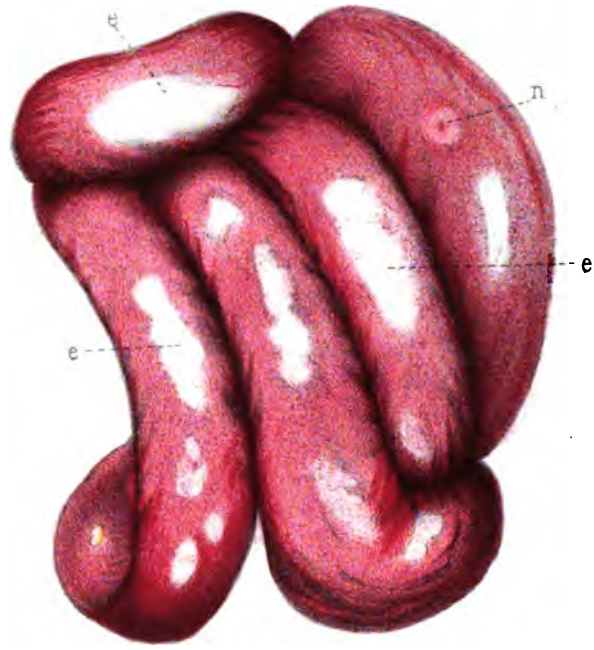
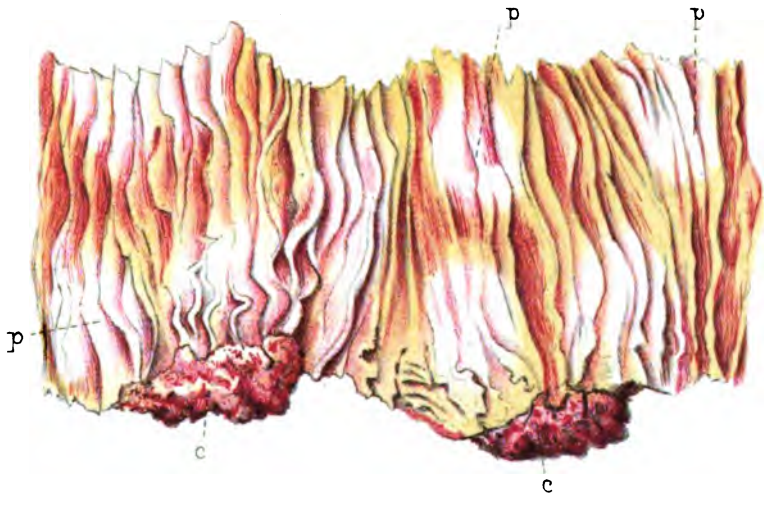


Fig. 2.



Montillier, del. Imp. Lemercier et Cie Paris. E. Oberlin Lith.

G. Masson Editeur.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES
de
J. P. LAROZE
PHARMACIEN
2. Rue des Lions-Saint-Paul, Paris.

Sirop Laroze
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

Ordonné avec succès depuis 40 ans contre les *Gastrites, Gastralgies Douleurs et Crampes d'Estomac, Digestions lentes*, etc.

Sirop Dépuratif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

à l'Iodure de Potassium.

Spécifique certain des *Affections Scrofuleuses, Tuberculeuses, Cancéreuses* et *Rhumatismales*, des *Tumeurs blanches*, et de toutes les *Affections du sang* et de la *Peau*.

Sirop Sédatif
D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

au Bromure de Potassium.

Pour combattre avec efficacité, toutes les affections nerveuses, *Épilepsie, Hystérie, Névroses, Agitations, Insomnies* et *Convulsions* des enfants, pendant la dentition.

Sirop Ferrugineux
D'ÉCORCES D'ORANGES & DE QUASSIA AMARA

au Proto-Iodure de Fer.

Le meilleur mode d'administrer le fer, sans crainte des pesanteurs de tête, fatigues d'estomac ou diarrhées, dans le traitement de l'*Anémie*, la *Chlorose*, la *Chloro-Anémie*, etc., etc.

Dépot à Paris : 26, rue des Petits-Champs.

…pport favorable de l'Académie de Médecine
VINAIGRE PENNÈS
ANTISEPTIQUE, HYGIÉNIQUE
…uérit les affections de la peau. Préserve des maladies épi-…miques et contagieuses. Purifie l'air chargé de miasmes. …cieux pour les soins intimes et hygiéniques du corps.
…viter les Contrefaçons en exigeant Timbre de l'État.
…TAIL : RUE DES ECOLES, 49, ET TOUTES LES PHARMACIES
GROS : 2, Rue Latran, PARIS

BAIN DE PENNÈS
HYGIÉNIQUE, RECONSTITUANT, STIMULAN…
Remplace Bains alcalins, e… ferrugine… sulfureux, surtout les bains de mer
Éviter contrefaç. en exig' timbre de l'É…
Gros : 2, r. Latran, Paris. Détail : tes Pharmac…

BŒUF DEFRESNE
Poudre de Viande Pancréatinée
DEFRESNE
FOURNISSEUR
DE LA MARINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

La moitié du **Bœuf-Defresne** est transformée en *Peptone*. Dans la seconde moitié, les fibres striées sont éclatées et désagrégées, elles ont perdu de leur cohésion, elles sont pénétrées d'emblée par les sucs digestifs.

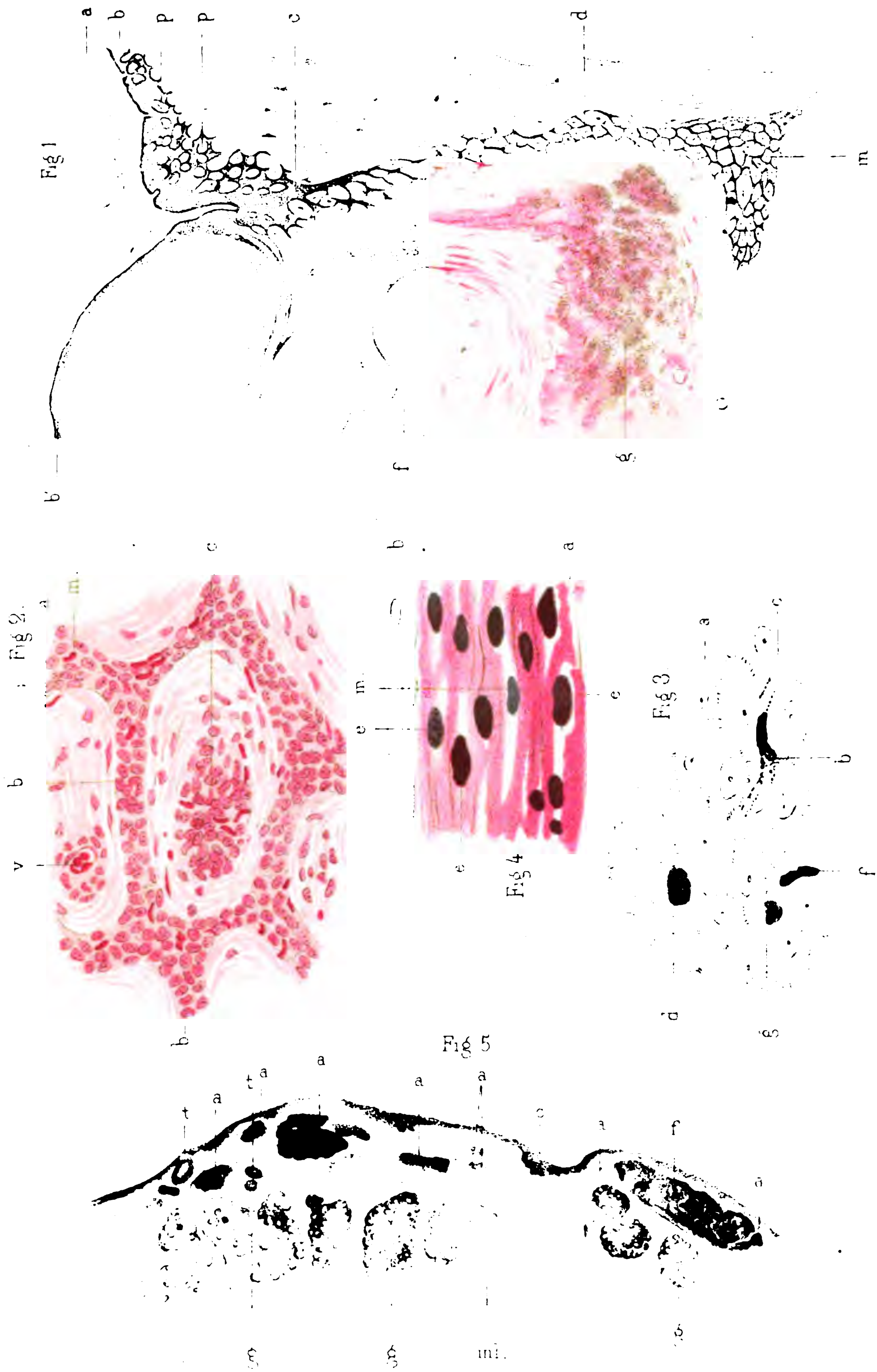
Toujours assimilé, le **Bœuf-Defresne** peut être administré à dose massive, 300 à 500 gr. dans les 24 heures, sans crainte de vomissements ni de diarrhée, la dose ordinaire est de 2 à 4 cuillerées par jour. — Très succulente, la ***Poudre de Viande Pancréatinée*** rend non seulement savoureux les potages et purées de pommes de terre et de lentilles, mais elle concourt à leur digestion et à celle des aliments gras.

PRIX : 4f LA BOITE DE 250 GR. — Envoi d'Echantillons franco.

DEFRESNE, Auteur de la Pancréatine et de la Peptone, Rue de la Verrerie, 56.

Détail : 2, rue des Lombards ; — BOUSQUIN-DUBOIS, 26, galerie Vivienne, et principales Phies.

Paris. — Société d'Imprimerie Paul DUPONT, 41, rue J.-J. Rousseau (Cl.) 76 *bis*. 4.…



Cornil et Karmanski del

Imp Lemercier et Cie Paris

Nicolet lith

G Masson éditeur

DIATHÈSE URIQUE

Goutte, Gravelle, Rhumatisme,
Coliques néphrétiques, — Coliques hépatiques.

CARBONATE de LITHINE — CITRATE de LITHINE
BENZOATE de LITHINE — SALICYLATE de LITHINE
BROMHYDRATE de LITHINE

Ces sels granulés effervescents étant très soluble, la *Lithine* est sûrement assimilée.

Exiger la Signature :
Paris, 11, rue Milton, et Phies.

Ch. Le Perdriel

VIN DE CHASSAING — Pepsine et Diastase —

Dans son Rapport sur cette préparation (mars 1864), l'Académie de Médecine de Paris a déclaré qu'il n'y avait aucune incompatibilité chimique entre la Pepsine et la Diastase, et que l'association de ces deux ferments digestifs pouvait rendre des services à la Thérapeutique.

Depuis cette époque, le **Vin de Chassaing** a conquis dans l'art de guérir une place importante. La plupart des Médecins l'ont adopté et prescrit spécialement dans le traitement des *Dyspepsies.*

Peut-être, Monsieur le Docteur, avez-vous eu déjà l'occasion d'en prescrire l'emploi? Permettez-moi, dans tous les cas, de le placer sous votre patronage et de vous le recommander dans les cas de : *Dyspepsie, Gastralgie, Vomissements incoercibles, Diarrhée, Alimentation insuffisante, Convalescences, Perte de l'Appétit, des Forces, etc.*

(Dose : un à deux verres à liqueur à chaque repas.)

Chassaing

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

P. S. — *La Pepsine et la Diastase sont préparées par nous à notre usine d'Asnières (Seine)s Nous serions heureux de vous y recevoir, et de vous faire juge des soins que nous apportons à la fabrication de nos produits et des efforts que nous avons faits pour arriver à la bonne préparation des ferments physiologiques.*

Sirop de Falières — Bromure de Potassium —

Les Bromures de Potassium du Commerce sont souvent impurs et contiennent jusqu'à 30 et 40 °/₀ de carbonate de potasse, d'iodure de potassium et surtout de chlorure de potassium. L'Académie de Médecine de Paris l'a constaté lorsqu'en 1871 elle a donné, sur le rapport de l'un de ses Membres, M. le professeur Poggiale, son approbation exclusive au mode de préparation et de purification du Bromure de Potassium soumis par M. Falières.

Cette préparation a donc le mérite de vous offrir un Bromure de Potassium absolument pur. Chaque cuillerée à bouche contient 2 grammes de Bromure, une cuillerée à dessert 1 gramme, une cuillerée à café 50 centigrammes.

Vous en obtiendrez de bons résultats partout où l'emploi du Bromure de Potassium est indiqué.

Bromure de Potassium granulé de Falières

Chaque Flacon contient 75 grammes de sel *pur* et est accompagné d'une cuiller-mesure contenant 50 centigrammes. Cette préparation a le double avantage d'être économique et de permettre au malade de faire sa solution au moment du besoin et en se conformant à la prescription de son médecin.

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

Sur votre demande, nous nous empresserons de vous adresser le Rapport de M. Poggiale, soumis à l'Académie de Médecine et approuvé par elle.

Phosphatine Falières

Aliment des plus agréables et pouvant entre les mains des Médecins être un excellent adjuvant de la médication phosphatée. Il vous rendra de bons services :

Chez les enfants, surtout au moment du sevrage ; chez les femmes enceintes ou nourrices ; chez les vieillards et les convalescents.

(Une cuillerée à bouche contient 25 centigr. de Phosphate de chaux pur et ASSIMILABLE).

PARIS, 6, avenue Victoria
ET DANS TOUTES LES PHARMACIES.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES

de

J. P. LAROZE

PHARMACIEN

2. Rue des Lions-Saint-Paul, Paris.

Sirop Laroze

D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

Ordonné avec succès depuis 40 ans contre les *Gastrites, Gastralgies Douleurs et Crampes d'Estomac, Digestions lentes,* etc.

Sirop Sédatif

D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

au Bromure de Potassium.

Pour combattre avec efficacité, toutes les affections nerveuses, *Épilepsie, Hystérie, Névroses, Agitations, Insomnies* et *Convulsions* des enfants, pendant la dentition.

Sirop Dépuratif

D'ÉCORCES D'ORANGES AMÈRES

à l'Iodure de Potassium.

Spécifique certain des *Affections Scrofuleuses, Tuberculeuses, Cancéreuses* et *Rhumatismales,* des *Tumeurs blanches,* et de toutes les *Affections du sang* et de la *Peau.*

Sirop Ferrugineux

D'ÉCORCES D'ORANGES & DE QUASSIA AMARA

au Proto-Iodure de Fer.

Le meilleur mode d'administrer le fer, sans crainte des pesanteurs de tête, fatigues d'estomac ou diarrhées, dans le traitement de l'*Anémie,* la *Chlorose,* la *Chloro-Anémie,* etc., etc.

Dépot à Paris : 26, rue des Petits-Champs.

Rapport favorable de l'Académie de Médecine

VINAIGRE PENNÈS

ANTISEPTIQUE, HYGIÉNIQUE

Guérit les affections de la peau. Préserve des maladies épiniques et contagieuses. Purifie l'air chargé de miasmes. Précieux pour les soins intimes et hygiéniques du corps.

Éviter les Contrefaçons en exigeant Timbre de l'État.

DÉTAIL : RUE DES ÉCOLES, 49, ET TOUTES LES PHARMACIES

GROS : 2, Rue Latran, PARIS

BAIN DE PENNÈS

HYGIÉNIQUE, RECONSTITUANT, STIMULAN

Remplace **Bains alcalins, ferrugineux sulfureux,** surtout les **bains de mer**

Éviter contrefaç. en exigt timbre de l'É

Gros : 2, r. Latran, Paris. Détail : tes Pharmaci

BŒUF DEFRESNE

Poudre de Viande Pancréatinée

DEFRESNE

FOURNISSEUR

DE LA MARINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

La moitié du **Bœuf-Defresne** est transformée en *Peptone.* Dans la seconde moitié, les fibres striées sont éclatées et désagrégées, elles ont perdu de leur cohésion, elles sont pénétrées d'emblée par les sucs digestifs.

Toujours assimilé, le **Bœuf-Defresne** peut être administré à dose massive, 300 à 500 gr. dans les 24 heures, sans crainte de vomissements ni de diarrhée, la dose ordinaire est de 2 à 4 cuillerées par jour. — Très succulente, la ***Poudre de Viande Pancréatinée*** rend non seulement savoureux les potages et purées de pommes de terre et de lentilles, mais elle concourt à leur digestion et à celle des aliments gras.

PRIX : **4f** LA BOITE DE 250 GR. — **Envoi d'Echantillons franco.**

DEFRESNE, Auteur de la Pancréatine et de la Peptone, Rue de la Verrerie, 56.

Détail : 2, rue des Lombards ; — BOUSQUIN-DUBOIS, 26, galerie Vivienne, et principales Phies.

Paris. — Société d'Imprimerie Paul Dupont, 41, rue J.-J. Rousseau (Cl.) 76 *bis.* 4.93.

APR 25 193

(Sept., 1886, 20,000)

BOSTON PUBLIC LIBRARY.

One volume allowed at a time, and obtained only by card; to be kept 14 days (or seven days in the case of fiction and juvenile books published within one year) without fine; not to be renewed; to be reclaimed by messenger after 21 days, who will collect 20 cents besides fine of 2 cents a day, including Sundays and holidays; not to be lent out of the borrower's household, and not to be transferred; to be returned at this Hall.

Borrowers finding this book mutilated or unwarrantably defaced, are expected to report it; and also any undue delay in the delivery of books.

*** No claim can be established because of the failure of any notice, to or from the Library, through the mail.

The record below must not be made or altered by borrower.

418

3 2044 103 039 319